

Endotheliale Dysfunktion im akuten Alkoholentzugssyndrom

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

von Markus Weißenfels

geboren am 07.07.1986 in Karl-Marx-Stadt

Gutachter

1. Prof. Dr. Karl-Jürgen Bär, Jena
2. Prof. Dr. Ralf Schlösser, Römhild
3. Prof. Dr. Martin Brüne, Bochum

Tag der öffentlichen Verteidigung: 03.02.2015

Abkürzungsverzeichnis

A	Arteria
ACTH	Adrenocortikotropes Hormon
ADH	Antidiuretisches Hormon
AES	Alkoholentzugssyndrom
Amp	Amplitude
ANCOVA	analysis of covariance (univariate Kovarianzanalyse)
ANOVA	analysis of variance (univariate Varianzanalyse)
AUC	area under the curve
AWS	alcohol-withdrawal-syndrome (entspricht AES)
BMI	Body Mass Index
CIWA-A	Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol
DAG	Diacylglycerat
ED	Endotheliale Dysfunktion
eNOS	endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase
FFT	Fast-Fourier Transformation
FMD	Flow-mediated Vasodilatation
FSU	Friedrich-Schiller-Universität
γ -GT	γ -Glutamyltransferase
GABA	γ -Aminobuttersäure
HF	Herzfrequenz
HMV	Herzminutenvolumen
HRV	heart rate variability
IP ₃	Inositoltriphosphat
KHK	Koronare Herzkrankheit
Kon	Kontrollen
LDF	Laser-Doppler Flowmetry (flow measurement)
MANCOVA	multivariate analysis of covariance (Kovarianzanalyse)
MANOVA	multivariate analysis of variance (Varianzanalyse)
MHPG	3-Methoxy-4-hydroxyphenylglycol

n. s.	nicht signifikant
NA	Noradrenalin
NAME	NG-Nitro-L-Arginin-Methylester
NO	Stickstoffmonoxid
Norm. Max. Freq.	normalized maximum frequency
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NPW	Negativer prädiktiver Wert
O2C	Oxygen to See der LEA Medizintechnik GmbH
Pat	Patienten
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PORH	post-occlusive reactive hyperemia
PP	pulse pressure
PPW	positiver prädiktiver Wert
ROS	freie Sauerstoffradikale
RR	Blutdruck
S-GOT	Aspartat-Aminotransferase (ASAT)
S-GPT	Alanin-Aminotransferase (ALAT)
sBP	systolischer Blutdruck
SR	sarkoplasmatisches Retikulum
SSR	sympathetic skin response
STFT	Short Time Fourier-Transform
TFM	Task Force® Monitor der Firma CNSystems
TP	Time to Peak
TPR	total peripheral resistance (Totaler peripherer Widerstand)
Vol. %	Volumenprozent
vs	versus
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	1
2. Einleitung	3
2.1. Einführung zum Thema.....	3
2.2. Alkoholbezogene Störungen und das akute Alkoholentzugssyndrom.....	6
2.2.1. Alkohol	6
2.2.2. Pharmakodynamik und Pharmakokinetik des Alkohols.....	7
2.2.3. Alkoholbezogene Störungen und Alkoholabhängigkeit.....	8
2.2.4. Akutes Alkoholentzugssyndrom.....	9
2.2.4.1. Definition und Diagnose	9
2.2.4.2. Epidemiologie	10
2.2.4.3. Pathophysiologie und Pathobiochemie.....	10
2.2.4.4. Klinik und Verlauf	14
2.2.4.5. Therapie.....	15
2.3. Mikrozirkulation.....	17
2.3.1. Kreislauf und Durchblutung	17
2.3.2. Die Rolle des Endothels	17
2.3.3. Die Regulation der Durchblutung.....	20
2.3.4. Die Rolle der Vasomotion.....	21
3. Ziele der Arbeit	25
4. Methodik.....	26
4.1. Studienteilnehmer.....	26
4.1.1. Patientengruppe	26
4.1.2. Kontrollgruppe	27
4.1.3. Psychometrische Skalen	28
4.1.4. Einschlusskriterien.....	29
4.1.5. Ausschlusskriterien.....	30
4.1.6. Einverständniserklärung	30
4.2. Beschreibung der Untersuchungsgeräte	30
4.2.1. Rahmenbedingungen	30
4.2.2. O2C (LEA).....	31
4.2.3. TFM (Task Force® Monitor).....	34
4.3. Ablauf der Untersuchungen.....	34
4.4. Analyse des Perfusionssignals	35

4.4.1.	<i>PORH-Test</i>	35
4.4.2.	<i>Spektralanalyse</i>	37
4.4.3.	<i>Segmentationsanalyse</i>	39
4.5.	<i>Statistische Analyse</i>	42
5.	<i>Ergebnisse</i>	44
5.1.	<i>Ergebnisse vegetativer Parameter</i>	44
5.2.	<i>Ergebnisse psychometrischer Skalen</i>	45
5.3.	<i>Untersuchungsergebnisse des PORH-Tests</i>	47
5.4.	<i>Korrelationsanalyse der PORH-Daten mit den psychometrischen Skalen</i>	52
5.5.	<i>Untersuchungsergebnisse der Spektralanalyse</i>	54
5.6.	<i>Untersuchungsergebnisse der Segmentationsanalyse</i>	57
6.	<i>Diskussion</i>	60
6.1.	<i>Endotheliale Dysfunktion und Flowmotion im Alkoholentzugssyndrom</i>	60
6.1.1.	<i>Veränderung der vegetativen Parameter und psychometrischen Skalen</i>	61
6.1.2.	<i>Hyperämische Antwort im PORH-Test</i>	62
6.1.3.	<i>Spektral- und Segmentationsanalyse</i>	63
6.2.	<i>Veränderungen im AES mit Auswirkung auf die Perfusion</i>	65
6.3.	<i>Bedeutung der Ergebnisse und Ausblick</i>	71
6.4.	<i>Limitationen der Studie</i>	72
7.	<i>Schlussfolgerungen</i>	74
8.	<i>Literatur- und Quellenverzeichnis</i>	75
9.	<i>Anhang</i>	88
9.1.	<i>Erhebungsmaterialien</i>	88
9.2.	<i>Lebenslauf</i>	93
9.3.	<i>Ehrenwörtliche Erklärung</i>	94
9.4.	<i>Danksagung</i>	95

1. Zusammenfassung

Die Endotheliale Dysfunktion (ED) stellt eine Reaktion auf kardiovaskuläre Risikofaktoren dar. Sie tritt sowohl bei den frühen als auch bei den späten Mechanismen der Atherosklerosebildung auf und geht mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität einher (Hadi et al. 2005). Gleichzeitig haben Patienten mit einem Alkoholentzugssyndrom eine erhöhte kardiovaskuläre Komplikationsrate (Campos et al. 2011). Die vorliegende Arbeit hatte das Ziel, den Zusammenhang zwischen ED und dem akut aufgetretenen Alkoholentzugssyndrom zu untersuchen. Hierfür wurden zunächst Patienten zur Behandlung einer Entzugssymptomatik in die psychiatrische Klinik aufgenommen. Die Mikrozirkulation wurde mit Hilfe des PORH-Tests erfasst und einer Spektralanalyse unterzogen (Corretti et al. 2002, Stefanovska et al. 1999). Durch Segmentation der Daten aus der Spektralanalyse wurde untersucht, ob diese Methode detailliertere Informationen über das dynamische Verhalten des Blutflusses (Flow) innerhalb der Hyperämiephase bereitstellen kann (Seeck et al. 2011). Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden so 30 Patienten auf dem Höhepunkt des akuten Alkoholentzugssyndroms eingeschlossen und mit der gleichen Anzahl an Kontrollpersonen verglichen, die unter Beachtung des Alters, des Geschlechts und des Rauchverhaltens ausgewählt wurden. Die Patientengruppe wurde nach 24 Stunden erneut nach demselben Protokoll gemessen, wobei zu diesem Zeitpunkt eine Hälfte der Patienten mit Clomethiazol behandelt worden war. Mittels einer Lasersonde wurde der Blutfluss (Flow) im kapillären System am rechten, volarseitigen, unbehaarten Unterarm erfasst. Nach Kompression der Arteria brachialis durch eine Blutdruckmanschette wurden eine Hyperämie im nachfolgenden Gefäßsystem induziert und durch den PORH-Test die Parameter der hyperämischen Antwort (*TP*, *Slope* etc.) bestimmt. Es wurde eine Spektralanalyse durchgeführt, um die fünf definierten Frequenzbereiche des Perfusionssignals auszuwerten, die jeweils stellvertretend für ein zirkulationsbeeinflussendes System stehen (Stefanovska et al. 1999). Parallel zur Detektion des Flows wurden alle Probanden mit dem Task Force® Monitor untersucht und verschiedene Parameter des Herz-Kreislauf-Systems kontinuierlich aufgezeichnet. Die Symptome der Patienten im AES wurden mit Hilfe evaluierter und klinisch etablierter Skalen quantifiziert (AWS-Scale, Banger-Score), um den Schweregrad der klinischen Symptomatik zu dokumentieren.

Als Ergebnis konnte im PORH-Test eine verminderte Antwort der Hyperämie des Patientenkollektivs nach Okklusion der rechten A. brachialis beobachtet werden. Dies zeigte sich durch signifikant erhöhte Werte des *TP (time to peak)*, des *Slope* sowie verringerter *PORH Indices*. Ein signifikanter Effekt konnte durch die Ergebnisse der Spektralanalyse des Perfusionssignals nicht ermittelt werden. Die Analyse der anschließend segmentierten Spektraldaten der Hyperämie wies allerdings auf Veränderungen im kardialen Band der Patienten im AES hin und zeigte weiterhin nach 24 Stunden Unterschiede zwischen der medizierten und der unmedizierten Patientengruppe. Insgesamt deuten diese Ergebnisse auf eine vorhandene endotheliale Dysfunktion der Patienten im AES hin. Dies steht als Beleg für pathophysiologische Vorgänge beim akuten Alkoholentzugssyndrom, die eine erhöhte Mortalität bedingen können.

2. Einleitung

2.1. Einführung zum Thema

Der übermäßige Genuss von Alkohol und die sich daraus entwickelnden Folgeerkrankungen stellen ein erhebliches Problem der Patientenversorgung und der ganz persönlichen Lebensqualität dar. Auch der volkswirtschaftliche Schaden, der direkt in Form von Krankheitskosten und indirekt aufgrund von längerfristigem Erwerbsausfall entsteht, kann nur schwer abgeschätzt werden. Neuere Studien und die daraus veröffentlichten Daten lassen eine Größenordnung des Schweregrades der Krankheitsfolgen erahnen. So sterben jährlich rund 42.000 Personen direkt oder indirekt (z. B. Unfälle aufgrund von alkoholbedingten Fahrten) an den Folgen des Alkoholmissbrauchs (Bundesgesundheitsministerium 2008). Diese Zahl entspricht in etwa den Todesfällen, die aufgrund von bösartigen Neubildungen der Bronchien und der Lunge im Jahr 2011 in Deutschland registriert wurden (Gesundheitsberichterstattung 2012). Weiterhin muss bilanziert werden, dass der Konsum von Alkohol, im Gegensatz zu anderen legalen oder illegalen Drogen, kein soziales Randphänomen ist, sondern sich vielmehr im gesellschaftlich akzeptierten Rahmen abspielt und bereits junge Menschen in großem Ausmaß hiermit in Berührung kommen. Diesbezüglich gaben in der aktuellen Drogenaffinitätsstudie 39,8 % der 18- bis 25-jährigen und 14,2 % der 12- bis 17-jährigen Befragten einen regelmäßigen Alkoholkonsum an (BZgA 2012). Im Vergleich hierzu zeigt sich ein über die letzten Jahre eher rückläufiger Konsum von Cannabis, wobei 3,3 % der 18- bis 25-jährigen und 0,8 % der 12- bis 17-jährigen Befragten einen regelmäßigen Gebrauch angaben. Die epidemiologischen Daten alkoholbedingter Krankheiten weisen in eine ähnliche Richtung. So leiden etwa 4,9 % der erwachsenen Bundesbürger an einer Alkoholabhängigkeit und weitere 12,1 % betreiben zumindest einen Alkoholmissbrauch (Küfner & Kraus, 2002). Die volkswirtschaftliche Dimension offenbart sich, indem die ICD10-Diagnosen, also der Behandlungsanlass eines stationären Aufenthalts, näher betrachtet werden. Hier rangiert bei den männlichen Patienten die F10.-Gruppe, die psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol beschreibt, mit 249.250 stationären Behandlungen, was etwa 3 % aller Hauptdiagnosen umfasst, auf dem ersten Platz. Gleichzeitig erreicht die F10.-Gruppe bei den weiblichen Patienten mit 89.842 Diagnosen, was wiederum 1 % aller Aufenthalte entspricht, den sechzehnten Rang (Bundesgesundheitsministerium 2011). Bei Tagestherapiekosten von 225

Euro und einer durchschnittlichen Aufenthaltsdauer von 16 Tagen im Bereich der vollstationären Erwachsenen-Psychiatrie ist die wirtschaftliche Belastung der Solidargemeinschaft enorm (Petrovsky et al. 2011). Diese epidemiologischen und wirtschaftlichen Daten betonen unmissverständlich die Wichtigkeit, dass sich die medizinische Basisversorgung und Forschung vermehrt mit dem Thema der alkoholbedingten Folgeerkrankungen auseinandersetzen muss.

Die Rolle des Alkoholkonsums als ein potentieller Risikofaktor für die Atherosklerose und die sich daran anschließenden kardiovaskulären Folgeerkrankungen ist noch immer Bestandteil der wissenschaftlichen Debatte. Es wurde schon zu Beginn des 20. Jahrhunderts in empirischen Studien darauf hingewiesen, dass Alkohol zumindest in moderaten Mengen keinen schädlichen Einfluss zu haben scheint (Pearl 1926), so dass darauf aufbauend bereits frühzeitig ein J-förmiger Verlauf der Gesamtmortalität in Abhängigkeit des Alkoholkonsums diskutiert wurde. Dieser Kurvenverlauf wird durch neuere Forschungsergebnisse untermauert, in denen ein moderater Alkoholenuss einen protektiven Effekt besitzt (Mukamal et al. 2010), besonders unter Berücksichtigung des Weingenußes (Gronbaek et al. 2000). Wird hingegen eine bestimmte Tagesdosis an Alkohol überschritten, so steigt die Gesamtmortalität u. a. durch Unfälle, Suizide, Malignome, Leberzirrhose oder koronare Herzkrankheit (Klatsky und Udaltsova 2007). Beispielhaft zeigen Patienten, die sich mindestens einmal aufgrund eines AES in stationärer Behandlung befunden haben, eine vielfach erhöhte 10-Jahres-Gesamtmortalität durch Malignome und KHK (Campos et al. 2011). Eine vermehrte tägliche Alkoholfuhr geht also mit einem verstärkten Auftreten der koronaren Herzkrankheit einher (Kawano 2010), wobei als essentieller Pathomechanismus der KHK die endotheliale Dysfunktion angesehen wird (Anderson et al. 1995, Kelm und Strauer 1999). Als zentraler Aspekt konnte nun in experimentellen Studien gezeigt werden, dass Alkohol die Endothelfunktion sowohl direkt (Puddey et al. 2001, Lizarte et al. 2009) als auch nach einer dreimonatigen Abstinenzzeit (Maiorano et al. 1999) indirekt beeinflusst. Ursächlich für die erhöhte Mortalität wird demzufolge eine endotheliale Dysfunktion angenommen, die eine Störung aller Funktionsbereiche des Endothels darstellt und somit eine veränderte Permeabilität, Gefäßweitenregulierung, Thrombozytenaggregation und parakrine Hormonproduktion definiert (Celermajer 1997). Die endotheliale Dysfunktion (ED) wurde bereits vielfach in pathophysiologischen Abhandlungen der kardiovaskulären Erkrankungen beschrieben (Kelm und Strauer 1999) und gilt als gemeinsame Endstrecke der

verschiedenen kardialen Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie (Panza et al. 1990), Diabetes mellitus (Johnstone et al. 1993), Hypercholesterinämie (Creager et al. 1990) und Nikotinabusus (Celermajer et al. 1993).

Das Endothel bildet verschiedene auto- und parakrine Metabolite und reguliert darüber den Tonus und die Weite des Gefäßsystems. Der alkoholinduzierte Endotheleinfluss wird nun durch die Beeinflussung von Synthese und Wirkung von NO, Cortisol, Endothelin-1, Adhäsionsmolekülen, TNF- α , Interleukin-6, C-reaktives Protein und haemostatischen Faktoren erklärt (Bau et al. 2007), so dass sich die vaskuläre Regulation und die Durchblutungsverhältnisse im Kapillarbett ändern. Ferner führt der Einfluss des Alkohols auf die Intima der Gefäße zu einem Effekt, der akut in einem erhöhten oxidativen Stress mündet und nach Ende einer Entzugssymptomatik sofort wieder abnimmt (Soardo et al. 2005). Aus der endothelialen Dysfunktion können sich schließlich Vasokonstriktion, Thrombozytenaktivierung, Thromben und Atherosklerose entwickeln (Verma und Anderson 2002), so dass eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität bei chronischem Alkoholabusus mit der damit einhergehenden endothelialen Schädigung erklärt werden könnte.

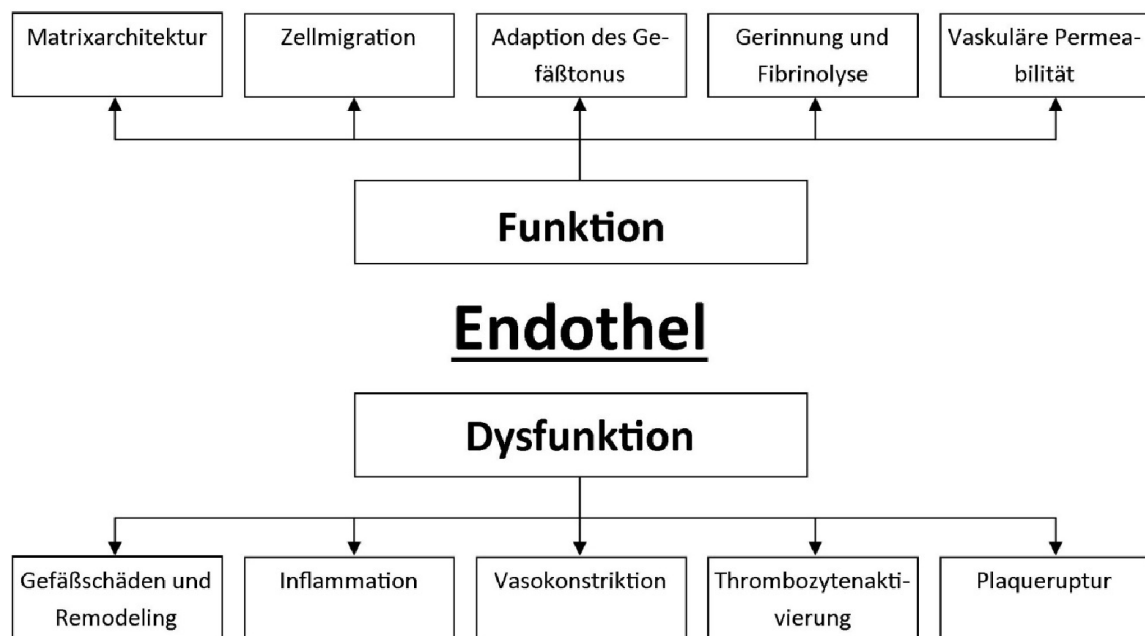


Abbildung 1 zeigt eine Übersicht über die Funktionen des Endothels und die Folgen einer endothelialen Dysfunktion, modifiziert nach (Hadi et al. 2005, Kelm und Strauer 1999).

Die These, dass die Vasomotion peripherer, endothelialer Zellen und deren funktionelle Integrität mit dem Status des Endothels der Herzkranzgefäße korreliert, ist die zentrale Annahme der Studie (Gustafsson 1993, Kvandal et al. 2003, Anderson et al. 1995). Um diese beschreiben und beobachten zu können, wird in der Naturwissenschaft auf die non-invasive flow-mediated Vasodilatation (durchblutungsvermittelte Gefäßerweiterung) zurückgegriffen (Anderson et al. 2000), die mittels Laser-Doppler kontinuierlich erfasst werden kann. Folgender Messablauf wurde evaluiert (Corretti et al. 2002, Israel et al. 2011): In einer definierten Versuchsanordnung sistiert der arterielle Blutzufluss der Arteria brachialis unter Zuhilfenahme einer Blutdruckmanschette für eine bestimmte Zeit, so dass nach Wiedereröffnung eine reaktive Hyperämie erfolgt. Diese entsteht durch den nach Wiedereröffnung erhöhten "shear stress" des Blutflusses, den das Endothel durch die Freisetzung verschiedener Mediatoren in eine Vasodilatation umwandelt (Kelm 2002). Diese Mehrdurchblutung kann zum einen durch verschiedene Parameter des Kurvenverlaufs des Perfusionssignals beschrieben werden (PORH-Test). Zum anderen kann die Vasomotion als eine periodische Oszillation des Gefäßdurchmessers aufgefasst werden. Diese wird als Flowmotionsignal, das durch das Laser-Doppler-Verfahren aufgezeichnet wird, analysiert sowie in bestimmte Frequenzbereiche unterteilt und sowohl unter Ruhebedingungen als auch in der Phase der reaktiven Hyperämie ausgewertet.

2.2. Alkoholbezogene Störungen und das akute Alkoholentzugssyndrom

2.2.1. Alkohol

Geschichtlich gesehen können die Spuren des Alkohols bis zu den frühen Hochkulturen in Mesopotamien und Ägypten zurückverfolgt werden, als er in Form von Bier und Wein hergestellt und mitunter in Heiltränken verarbeitet wurde (Chatelain 1982). Betrachtet man nun die fortschreitende Menschheitsgeschichte, spielt Alkohol in einem Großteil der sich entwickelnden Epochen wiederkehrend eine essentielle Rolle als Nahrungsmittel, wie Aufzeichnungen oder Malereien aus dem Römischen Imperium oder dem Hochmittelalter belegen. Andererseits wurde der Alkohol mitunter auch als Politikum eingesetzt, als er zum Beispiel in der Zeit der Prohibition in den Vereinigten Staaten der 1920er und 1930er Jahre gesetzlich verboten wurde. Auch gegenwärtig müssen der Verkauf und der Import alkoholhaltiger Getränke in verschiedenen Ländern, wie zum Beispiel in Skandinavien, strikte

Auflagen erfüllen. Aufgrund rigider Gesetze und einer in weiten Kreisen der Gesellschaft durchgeführten Tradition wird das "schwarze Brennen" von Spirituosen für den Eigenbedarf in vielen Ländern toleriert. Gleichzeitig setzt in diesen Staaten eine große Gewinnspanne gewisse kriminelle Energien frei, die dann in Form von gepanschem Alkohol verheerende Folgen haben können (Schwarz 2012). Ethanol wird durch alkoholische Gärung aus Kohlenhydraten, wie Zuckerrohr, Mais oder Kartoffeln, hergestellt. Höhere Alkoholgehalte jenseits von 20 Vol. % werden nach dem Gärungsprozess durch Destillation erreicht, da die Hefekulturen ab einem bestimmten Alkoholgehalt absterben.

2.2.2. Pharmakodynamik und Pharmakokinetik des Alkohols

Nach Konsum alkoholhaltiger Getränke findet die Resorption überall im Gastrointestinaltrakt statt. Sie beginnt somit schon an der Mundschleimhaut und wird an der Magenmucosa (20%) und dem Dünndarm (>70%) fortgesetzt. Die resultierende Blutalkoholkonzentration ist abhängig von der Ethanolkonzentration und der Menge des aufgenommenen Getränks, der Füllung des Magen-Darm-Kanals, dem Körpergewicht sowie der Geschwindigkeit der Elimination (Lüllmann et al. 2006). Nach der Resorption verteilt sich der Alkohol durch die Blutzirkulation gleichmäßig im Körper und lagert sich je nach Löslichkeit ubiquitär im Gewebe ab. Die Elimination von Ethanol beginnt zeitgleich mit der Resorption und erweist sich als Eliminationskinetik 0. Ordnung, da der Abbau konstant und damit konzentrationsunabhängig erfolgt. Ethanol wird mit Hilfe des Enzyms Alkoholdehydrogenase unter Verbrauch von NAD^+ zu Acetaldehyd oxidiert und direkt im Anschluss mittels der Aldehyddehydrogenase oder der Aldehydoxidase zu Acetat umgewandelt, welches wiederum in den Citratzyklus oder in die Fettsäuresynthese eingeschleust wird. Die direkte Ausscheidung über Niere, Haut oder Lunge kann vernachlässigt werden. Die höchste Blutalkoholkonzentration wird etwa eine Stunde nach Konsum gemessen, die anschließend individuell unterschiedlich pro Stunde um 0,1 - 0,2 ‰ absinkt (Rassow 2006).

Ethanol wird ubiquitär in Lipid-Doppelmembranen eingelagert und interferiert dort mit Membranproteinen, wie z. B. mit GABAergen Ionenkanälen (Gonzalez et al. 2012). Diese unspezifische Interaktion soll die vielschichtige Wirkung des Alkohols erklären, die in geringer Dosis als entspannend, euphorisierend, entkrampfend sowie kontaktfördernd beschrieben wird und in ansteigender Dosis mit progredienten Ausfallserscheinungen des ZNS bis hin zur Narkose einhergeht (Lüllmann et al. 2006). Lokal wirkt Ethanol an den

Hautgefäßen dilatierend und hemmt das zentrale Wärmeregulationszentrum, so dass es zu einem Wärmeverlust im gesamten Organismus kommt. Eine durch die Dilatation ausgelöste zentrale Blutdrucksenkung kann allerdings durch eine Kontraktion der Gefäße im Splanchnikusgebiet verhindert werden. Das Herzminutenvolumen kann hingegen etwas ansteigen, und bei Patienten, die für Herzrhythmusstörungen disponiert sind, besteht eine erhöhte Gefahr, dass eine alkoholinduzierte Arrhythmia absoluta auftritt (Anadon et al. 1996).

2.2.3. Alkoholbezogene Störungen und Alkoholabhängigkeit

Die modernen psychiatrischen Klassifikationssysteme rechnen heute Akute Intoxikation (akuter Rausch, F10.0), Schädlicher Gebrauch (F10.1) und das Abhängigkeitssyndrom (F10.2) zu den direkt alkoholbezogenen Störungen. Nach länger anhaltendem Konsum können ein Entzugssyndrom mit und ohne Delir (F10.3, F10.4), psychotische Störungen (F10.5), ein Amnestisches Syndrom (F10.6), ein Restzustand und verzögert auftretende psychotische Störung (F10.7), sonstige (F10.8) sowie nicht näher bezeichnete psychische und Verhaltensstörungen (F10.9) klassifiziert werden. Die Diagnosefindung beinhaltet keine bestimmte Trink- und Konsummuster, auch wenn diese in Bezug auf die spätere Entwicklung von körperlichen und sozialen Schäden zunehmend wichtig erscheinen. Bei einem Abhängigkeitssyndrom handelt es sich nach der ICD-10 um eine Gruppe körperlicher, Verhaltens- und kognitiv-emotionaler Phänomene, bei denen der Konsum einer Substanz oder einer Substanzklasse für die betreffende Person Vorrang hat gegenüber anderer Verhaltensweisen, die von ihr früher höher bewertet wurden.

- starker Wunsch oder eine Art Zwang, Alkohol zu konsumieren
- verminderte Kontrollfähigkeit bezüglich des Beginns, der Beendigung und der Menge des Konsums
- körperliches Entzugssyndrom bei Beendigung oder Reduktion des Konsums
- Nachweise einer Toleranz: Erforderlichkeit von zunehmend höheren Dosen, um die ursprünglich durch niedrigere Dosen erreichte Wirkung der Substanz hervorzurufen
- fortschreitende Vernachlässigung anderer Vergnügen oder Interessensverlust zugunsten des Substanzkonsums; erhöhter Zeitaufwand, um die Substanz zu beschaffen, zu konsumieren oder sich von den Folgen zu erholen
- anhaltender Substanzkonsum trotz Nachweis eindeutiger schädlicher Folgen

Tabelle 1: Diagnostische Kriterien für Alkoholabhängigkeit (F10.2, modifiziert nach ICD-10)

Von den in Tabelle 2 dargestellten sechs Kriterien müssen zur Diagnosestellung einer Alkoholabhängigkeit (F10.2) innerhalb des letzten Jahres mindestens drei gleichzeitig vorhanden gewesen sein. Ein entscheidendes Charakteristikum ist der oft starke, gelegentlich übermächtige Wunsch, Substanzen oder Medikamente (ärztlich verordnet oder nicht), Alkohol oder Tabak zu konsumieren (Soyka und Küfner 2008). Nach dem DSM-IV gilt Abhängigkeit als ein unangepasstes Muster des Alkoholgebrauchs, das in klinisch bedeutsamer Weise zu Beeinträchtigungen oder Leiden führt. Die Ätiologie wird durch eine multifaktorielle Genese beschrieben, zu der komorbide psychische Erkrankungen sowie genetische, soziale, Verhaltens- und Lernfaktoren gehören (Lieb et al. 2008). Typische körperliche Symptome, die auf eine Alkoholabhängigkeit hinweisen, sind ein reduzierter Allgemeinzustand, Inappetenz, gerötete Gesichtshaut, Spider-Naevi, Muskelatrophien, gastrointestinale Beschwerden, vermehrte Schweißneigung sowie Schlaf- und Potenzstörungen. Als Folgeerscheinungen sind neurologische Erkrankungen und Syndrome, wie Großhirn- und Kleinhirnatrophie, Wernicke-Encephalopathie, hepatische Encephalopathie, Marchiafava-Bignami-Syndrom, zentrale pontine Myelinolyse, alkoholbedingte Polyneuropathie, Tremor sowie organische Psychosyndrome gehäuft anzutreffen. Zudem korrelieren internistische Krankheiten der Leber (Steatosis hepatis, Zirrhose, Hepatitis), der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis) und des Magen-Darm-Traktes (Gastritis, Ulcera) mit langfristigem Alkoholkonsum. Die Therapie von Abhängigkeitserkrankungen gliedert sich in vier Stufen und wird in Kontaktphase, Entgiftungsphase, Entwöhnungsphase und Nachsorgephase eingeteilt. Die Prognose ist insgesamt eher ungünstig, da die 5-Jahres-Rezidivquote für Alkoholabhängige noch immer 50-80 % beträgt. Trotzdem erscheint noch immer der komplette Behandlungsablauf einschließlich einer Langzeittherapie am erfolgreichsten (AWMF 2006, Lieb et al. 2008).

2.2.4. Akutes Alkoholentzugssyndrom

2.2.4.1. Definition und Diagnose

Ein AES besteht, wenn mindestens drei der in Tabelle 3 genannten Symptome nachzuweisen sind und desweiteren ein Absetzen oder eine Reduzierung der Alkoholzufuhr nach langanhaltendem Alkoholkonsum in hoher Dosierung zeitlich in Verbindung zu bringen ist.

Gleichzeitig darf das Zustandekommen des klinischen Beschwerdebildes nicht durch andere diagnostizierte Krankheiten zufriedenstellend erklärt werden.

Symptome im AES:

- Schwitzen	- Kopfschmerzen
- Übelkeit, Würgen und Erbrechen	- Schlafstörungen
- Tachykardie oder Hypertonie	- Krankheitsgefühl oder Schwäche
- Psychomotorische Unruhe	- Krampfanfälle (Grand-Mal-Typ)
- Tremor der vorgehaltenen Hände, der Zunge oder der Augenlider	- Vorübergehende optische, taktile, akustische Halluzinationen, Illusionen

Tabelle 2: Diagnostische Kriterien des AES (nach ICD-10, modifiziert)

2.2.4.2. Epidemiologie

Nach Abbruch oder Reduktion eines langjährig anhaltenden Alkoholabusus kommt es in circa 40 % der Fälle zu einer Entzugssymptomatik. Besonders häufig kann ein Entzugssyndrom nach einer Akuteinweisung ins Krankenhaus erfolgen, da der Patient aus seiner alltäglichen Trinkgewohnheit herausgerissen wird. Im Durchschnitt weisen 14 % aller Krankenhauspatienten einen kritischen Alkoholkonsum auf und immerhin 8 % besitzen ein gesteigertes Risiko, in der Folge ein Alkoholentzugssyndrom zu entwickeln (Foy und Kay 1995). Im Durchschnitt werden in Deutschland jährlich 200.000 stationäre Entgiftungen durchgeführt (Wetterling und Veltrup 1997). Insgesamt wurden im Jahr 2011 338.471 stationäre Aufnahmen mit der klinischen Diagnose "Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol" durchgeführt (Bundesgesundheitsministerium 2013), wobei die Tendenz, dem Trend der letzten Jahre folgend, ansteigend ist.

2.2.4.3. Pathophysiologie und Pathobiochemie

Alkohol besitzt eine Vielzahl an Effekten auf das Nervensystem. Im Speziellen sind die Neurotransmitter im ZNS betroffen, wobei die Veränderung ihres Wirkspektrums abhängig von der Dauer des Alkoholabusus ist. Die durch die kontinuierliche Einwirkung des Nervengiftes verursachte Schädigung wird durch den Organismus kompensiert, indem ein neues Transmittergleichgewicht ausgebildet wird (Rommelspacher et al. 1991). Unterbleibt nun die kontinuierliche Zufuhr von Alkohol, gerät das noch labile Gleichgewicht ins Wanken

und es kommt zu überschießenden gegenregulatorischen Prozessen (Victor und Adams 1953).

Auf neurophysiologischer Ebene ist vor allem das Kindling-Phänomen bekannt geworden. Durch viele kleine Entzüge (ohne ausgeprägte Symptomatik, z. B. während des Schlafens) kommt es zu einer Reizschwellenerniedrigung speziell im limbischen System, so dass häufig kleine, teils unterschwellige Reizungen nach einiger Zeit ausreichen, um einen Effekt, in diesem Fall Entzugssymptome, hervorzurufen (Ballenger und Post 1978). Die Sensibilisierung zentralnervöser Strukturen konnte auf verschiedenen Ebenen, wie EEG (Begleiter und Porjesz 1977), Hirndurchblutung (Hemmingsen et al. 1988) sowie Rezeptor- und Second-Messenger-Funktionen (Pohorecky 1977) erfasst werden. Dieser Mechanismus ist wahrscheinlich außerdem auf die Entstehung des Delirium tremens übertragbar.

Die klinischen Zeichen des vegetativen Entzugssyndroms sind mit Tachykardie, Hyperthermie, Hypertonie und Tachypnoe Ausdruck einer erhöhten Sympathikusaktivität. Diese korreliert mit einer vermehrten Ausschüttung des Transmitters Noradrenalin, setzt bereits wenige Stunden nach Absetzen der Alkoholfuhr ein und wurde als ein "Adrenalingewitter" bezeichnet (Sellers et al. 1976, Kovacs et al. 2002). Dieser Zustand wird durch Untersuchungen unterstrichen, in denen die vegetative Entzugssymptomatik durch Gabe von Betablockern gesenkt wurde (Worner 1994) oder eine positive Korrelation einer vermehrten Konzentration des Noradrenalinmetaboliten MHPG im Liquor zur vegetativen Entzugssymptomatik nachgewiesen werden konnte (Hawley et al. 1985). Durch die chronische Ethanolintoxikation während der Alkoholabhängigkeit vermindert sich die Subsensitivität zentraler α_2 -Rezeptoren gegenüber dem Metaboliten Noradrenalin, so dass im AES eine retrograde Inhibition der NA-Ausschüttung nicht stattfinden kann und eine vermehrte Wirkung des Transmitters erfolgt (Linnoila et al. 1987). Der Einfluss des Sympathikus im menschlichen Körper zeigt sich nach erstmaligem Alkoholkonsum durch einen Anstieg der Plasmakatecholamine, die allerdings bei gleichbleibender Ethanolkonzentration und anschließender Gewöhnung des Organismus auf das Ausgangsniveau zurückfallen. Gleichzeitig geht eine vermehrte Sympathikusaktivität im AES mit einer verminderten Baroreflex-Sensitivität einher (Bär et al. 2006b), während andererseits für die klassischen Untersuchungsmethoden des vegetativen Nervensystems (Messung der HRV und der SSR) keine signifikanten Effekte im AES beschrieben worden sind (Bär et al. 2006a).

Auch andere endogene Hormonsysteme unterliegen bei alkoholabhängigen Patienten bestimmten Veränderungen. So zeigte sich sowohl bei chronischer Alkoholabhängigkeit (Kemper et al. 1990) als auch im AES (Keedwell et al. 2001) eine vermehrt aktivierte Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, so dass neben der vermehrten Katecholaminproduktion erhöhte Aldosteron-, Renin- und Cortisolspiegel im Plasma nachgewiesen werden konnten, wobei im Bezug auf die Entstehung des AES der Glucocorticoidhaushalt im Mittelpunkt des wissenschaftlichen Interesses steht. So wurde zum einen eine signifikante Korrelation der Plasmacortisolkonzentration mit der AES-Schwere festgestellt (Keedwell et al. 2001), während andere Studien nur eine Korrelation des Cortisolspiegels mit dem systolischen Blutdruck sahen (Bannan et al. 1984). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass der zirkadiane Rhythmus der Cortisolfreisetzung im mittleren und schweren AES auf einem erhöhten Konzentrationsniveau nachweisbar war, während eine leichtere Symptomatik keinen Unterschied zur Normalbevölkerung aufzeigte. Der Zustand erhöhter Glucocorticoidkonzentrationen ist in etwa mit Rhythmen des Cushing-Syndroms oder mit postoperativen Zuständen vergleichbar, die sich dann nach circa einer Woche Abstinenz wieder normalisieren (Risher-Flowers et al. 1988). Mittlerweile gilt es insgesamt als akzeptiert, dass die Glucocorticoide synergistisch mit den Katecholaminen eine Rolle in der pathophysiologischen Entstehung des AES, insbesondere bei der Hypertonie, spielen, während die komplexe generalisierte Wirkung auf die unterschiedlichen Organsysteme weiterhin wenig verstanden ist. Den Streitpunkt der wissenschaftlichen Debatte zeigt insbesondere eine Studie, in der die cortisolbedingte Hypertonie nicht durch eine Überaktivität des vegetativen Nervensystems erklärt werden konnte (Williamson et al. 2005a). Es scheint also, dass beide Mechanismen unabhängig voneinander eine essentielle Rolle in der Pathophysiologie des AES spielen, auch wenn der Zusammenhang weiterhin unklar bleibt. Während einfacher Alkoholkonsum die ADH-Ausschüttung senkt, scheint dementsprechend im AES die ADH-Sekretion erhöht zu sein (Jenkins und Connolly 1968, Leopolder-Ochsendorf und Holtermüller 1989), die renal eine Wasserrückresorption und zentral an der Adenohypophyse eine ACTH-Ausschüttung und damit eine Cortisolausschüttung bewirkt.

Weiterhin beeinflusst der neuronale Calciumkanal vom L-Typ das Alkoholkonsumverhalten und das Entstehen einer Entzugssymptomatik (Rezvani und Janowsky 1990), während gleichzeitig deren Funktionalität in den Kardiomyozyten im AES direkt beeinträchtigt ist

(Kahkonen 2004). In Medikamentenstudien an Ratten konnte gezeigt werden, dass Calciumkanalblocker das Entstehen der Entzugssymptomatik, der Alkoholabhängigkeit und des vermehrten Alkoholkonsums vermindern (Little et al. 1986, Rezvani et al. 1993) und gleichzeitig sensibler auf die vorliegende Calciumkonzentration reagieren (Lynch und Littleton 1983). Ferner konnte bei Patienten im AES ein Einfluss auf das vaskuläre System nachgewiesen werden, indem Verapamil im akuten Entzugsstadium den Blutdruck, den TPR und das Herzschlagvolumen positiv reguliert und damit ein veränderter Zustand der Calciumkanäle vom L-Typ postuliert werden kann, der sich nach Abklingen des AES wieder normalisiert (Kahkonen et al. 2008). Da diese Kanäle durch Aktivierung von β_2 -Adrenorezeptoren aktiviert werden (Schroder und Herzig 1999), ist davon auszugehen, dass eine pathologische Überaktivität des Sympathikus das kardiovaskuläre System beeinflussen kann, wobei die Rolle der Calciumkanäle vom L-Typ im globalen pathophysiologischen Zusammenhang nicht vollständig verstanden ist.

Eine gefürchtete Komplikation des AES sind generalisierte epileptische Krampfanfälle. Deren Entstehen wird über ein Missverhältnis der Transmitter Glutamat und GABA in zentralen Strukturen erklärt. Glutamat ist der wichtigste exzitatorische Transmitter im ZNS und wirkt über den NMDA-Kanal (Rommelspacher 1990) und kann durch Magnesium gehemmt werden (Nowak et al. 1984). Die Öffnungswahrscheinlichkeit des NMDA-Kanals wird durch nichttoxische Konzentrationen von Alkohol erhöht und führt zu einer Erregbarkeitssteigerung, während sie bei chronischer Alkoholintoxikation eher vermindert wird (Dildy und Leslie 1989, Hoffman et al. 1989). Dies führt nach längerem Alkoholkonsum zu einer erhöhten Rezeptordichte sowie einer erhöhten Sensitivität der NMDA-Kanäle gegenüber Glutamat, während andere Rezeptorsubtypen nicht beeinflusst zu sein scheinen (Grant et al. 1990, Sanna et al. 1993). Verschwindet nun im AES der blockierende Effekt von Alkohol auf die NMDA-Rezeptoren, wird die Auslösung initialer Krampfanfälle in der Prodromalphase durch die akute Desinhibition wahrscheinlicher. Zusätzlich könnten auch "kindlingartige" Effekte in den Amygdalae und der Vierhügelregion an der Pathogenese des Entzugskrampfes beteiligt sein (Ulrichsen et al. 1998, Ballenger und Post 1978). γ -Aminobuttersäure ist als Gegenstück zu Glutamat der wichtigste inhibitorische Transmitter im ZNS, der nach Bindung an den GABA_A-Rezeptor die Öffnung eines Chloridkanals bewirkt und zu einer Hyperpolarisation des postsynaptischen Neurons führt (Mathers 1987). Alkohol erleichtert in nichttoxischen Konzentrationen diesen Ionenfluss und bewirkt mit der

Hyperpolarisation eine Hemmung der Impulsübertragung (Mehta und Ticku 1988). Eine chronische Ethanolbelastung hat hingegen eine verschlechterte Interaktion zwischen dem GABA_A-Rezeptor, dem Anionenkanal und dem BZD-Rezeptor (Ueha und Kuriyama 1991), der als Wirkungsort der Benzodiazepine identifiziert worden ist (Schmidt et al. 1967, Schmidt 1971), zur Folge. Eine reaktive Erhöhung der Rezeptordichte ist allerdings nicht zu beobachten, da eher die Anzahl der GABA_A-Rezeptoren vermindert wird, was wahrscheinlich auf einem Ausgleich der sedierenden Wirkung des Alkohols beruht (Allan und Harris 1987, Freund und Ballinger 1988, Sanna et al. 1993). Die Konstellation einer akuten Disinhibition des glutamatergen Systems ist in Verbindung mit einer verminderten Dichte an GABAergen Rezeptoren nach chronischem Alkoholabusus wahrscheinlich für das Auftreten von Krampfanfällen während des Delirs verantwortlich.

Insgesamt beruhen die vegetativen Symptome des AES auf einer sich rasch einstellenden, erhöhten Konzentration der endogenen Hormone (Noradrenalin, Corticoide), die aufgrund des langfristigen Alkoholabusus auf eine veränderte Rezeptorexprimierung mit veränderter Sensitivität treffen und daraufhin eine veränderte Transmitterausschüttung bewirken (Glutamat, Dopamin, GABA), so dass es neben der Sympathikusüberaktivität zu zentralen Symptomen und Komplikationen wie Halluzinationen, epileptischen Anfällen oder Deliren kommen kann.

2.2.4.4. Klinik und Verlauf

Das Alkoholentzugssyndrom kann in verschiedene Schweregrade eingeteilt werden und zeigt bei schweren Verlaufsformen Komplikationen. Bei einer leichten Form des AES fallen vor allem vegetative und internistische Symptome, wie Schwitzen, Zittern, gastrointestinale Störungen sowie Puls- und Blutdruckanstieg, auf, während bei einem schweren Entzug psychomotorische Störungen, Angst und Reizbarkeit hinzukommen. Wichtige und mitunter gefährliche Komplikationen sind Kreislaufstörungen mit Tachykardie, Blutdruckspitzen und Herzrhythmusstörungen, Elektrolytentgleisungen, Hypoglykämien und Pneumonien. Die Symptomatik beginnt meist 6 bis 12 Stunden nach Unterbrechung des Alkoholkonsums und hält meist nur wenige Tage an, wobei auch längere Verläufe von bis zu zwei Wochen beschrieben worden sind (Lutz und Batra 2010). Das Delirium tremens wird nach wissenschaftlichem Kenntnisstand als schwerste Form des Alkoholentzugs angesehen (Wetterling 1994) und ist durch das Kriterium der Bewusstseinstörung mit Einschränkung

der kognitiven Fähigkeit definiert. Hierbei tritt eine ausgeprägte Desorientiertheit auf, die mit teils lebhaften, optischen oder szenischen Halluzinationen einhergehen. Zudem sind bei schwereren Zuständen auch akustische, taktile und olfaktorische Halluzinationen zu beobachten, oder es kommen illusionäre Verkennungen, eine gesteigerte Suggestibilität, eine schwankende Stimmung mit Angstzuständen und psychomotorischer Unruhe vor (Lutz und Batra 2010). In bis zu 35 % der Fälle geht der Krankheitsverlauf mit einem epileptischen Anfall vom Grand-mal-Typ einher (Soyka et al. 1989). Das Delirium tremens endet typischerweise mit einer tiefen und langanhaltenden Schlafperiode und einer retrograden Amnesie. Die Letalität des unbehandelten Zustandes beträgt 15 bis 30 %, wobei die Prognose bei Patienten über 55 Jahren deutlich schlechter ist. Als Risikofaktoren gelten ein größerer maximaler Alkoholkonsum, eine erhöhte Anzahl von stationären Entgiftungen mit Delirien (Wright et al. 2006), ein vermehrter nichtmedizinischer Gebrauch von Sedativa in der klinischen Vorgeschichte (Schuckit et al. 1995) und begleitende körperliche Krankheiten oder Verletzungen (Ferguson et al. 1996). Für die Schwere des Delirs scheint die Dauer der Alkoholabhängigkeit hingegen keine Bedeutung zu spielen (Wojnar et al. 1999), während sich bei etwa 6 bis 15 % ein Wernicke-Korsakow-Syndrom einstellt.

Der generalisierte epileptische Anfall tritt als schwere Komplikation des AES in 8-10 % aller Entgiftungen auf und besitzt in mehr als 90 % der Fälle einen primär generalisierten, tonisch-klonischen Charakter (Holtkamp 2008). Seltener tritt der atonische Anfall auf, bei dem die Spannung der Muskulatur krampfhaft gesteigert ist. Beide Anfallsformen können mit Zungenbiss, Urinabgang oder den typischen Sturzkomplikationen, wie zum Beispiel Frakturen, Platzwunden oder Verkehrsunfällen, einhergehen. Der typische Krampfanfall dauert zumeist nicht mehr als eine Minute und tritt vor allem 6 bis 48 Stunden nach Beendigung des Alkoholkonsums auf (Hillbom et al. 2003). Bei 60 % der nicht behandelten Patienten konnten im weiteren Krankheitsverlauf Krampfanfälle beobachtet werden, während der Abstand zwischen dem ersten und dem letzten Anfall weniger als sechs Stunden betrug (Rathlev et al. 2006).

2.2.4.5. Therapie

Zur medikamentösen Therapie des AES (Prädelir) sowie des Vollbildes des Delirium tremens sind GABAerge Substanzen, wie Clomethiazol oder Benzodiazepine, zugelassen, während für die Behandlung leichter Zustände auch Carbamazepin verabreicht werden kann. Bei sehr

schweren Verläufen ist die Kombination mit Haloperidol zu erwägen, wobei außerdem Clonidin additiv eingesetzt werden kann. Zusätzlich wird eine adjuvante Therapie mit adäquater Flüssigkeitszufuhr, Magnesium sowie Vitamin B₁ empfohlen, während eine Behandlung der Entzugssymptomatik mit Alkohol streng kontraindiziert ist (AWMF 2006).

Clomethiazol (Distraneurin®) gilt als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung einer Entzugssymptomatik und des Vollbilds eines Delirs. Es kann als Monotherapeutikum eingesetzt werden, wie es auch bei den in die Studie eingeschlossenen, medikamentös behandelten Personen geschehen ist. Es wirkt hypnotisch, sedativ und antikonvulsiv und besitzt einen gegenwärtig noch nicht bekannten Wirkmechanismus, wahrscheinlich werden aber GABAerge Mechanismen potenziert (Lüllmann et al. 2006). Die symptomabhängige Dosierung erfolgt mittels der erhobenen Werte in der AWS-Skala oder dem Banger-Score und sollte ein tägliches Maximum von 24 Kapseln, was 4,6 g Distraneurin® entspricht, nicht überschreiten. Als wichtige Nebenwirkungen sind Mundtrockenheit, Hypotonie, Atemdepression und eine vesikulär-bronchiale Sekretionssteigerung zu nennen, wobei die COPD eine Kontraindikation darstellt und das stoffeigene Suchtpotential beachtet werden muss (AWMF 2006). Als Alternative zu Clomethiazol im schweren AES haben sich die Benzodiazepine entwickelt, wobei die Wahl innerhalb der Substanzklasse unerheblich ist (Amato et al. 2010). Sie mindern die vegetativen Symptome und wirken sedativ und anxiolytisch; höher dosiert zudem noch dämpfend, myotonolytisch, antikonvulsiv sowie narkotisch. Als Nebenwirkungen sind eine Abnahme der Alertheit, Initiative und der geistigen Leistungsfähigkeit sowie ein vermehrt apathisches Verhalten zu beobachten. Als Kontraindikationen gelten eine bestehende Benzodiazepinabhängigkeit, eine Myasthenia gravis und eine beeinträchtigte Leber- und Nierenfunktion. Die Elimination verläuft für die einzelnen Wirkstoffe sehr unterschiedlich über zum Teil partiell wirksame Zwischenprodukte zu einigen wenigen, gemeinsamen Metaboliten, so dass eine Akkumulation auftreten kann (Lüllmann et al. 2006). Carbamazepin kann bei einem mittelschweren Entzugssyndrom ohne Progredienz eingesetzt werden, wenn zusätzlich keine Delirprädiktoren vorliegen, die Nachteile der anderen Therapeutika umgangen werden sollen und der Patient keine Risikofaktoren aufweist. Clonidin kann als Alternative zu Clomethiazol bei kardiovaskulären Risikopatienten gesehen oder als Adjuvans zur Kreislaufstabilisierung im Delir eingesetzt werden. Hier ist ein sympatholytischer Effekt zu beobachten, so dass es zu einer

bradykarden, hypotonen und vasodilatierenden Reaktion mit einer Verminderung des Herzschlagvolumens kommen kann (Täschner 1991).

2.3. Mikrozirkulation

2.3.1. Kreislauf und Durchblutung

Das Herz-Kreislaufsystem hat die zentrale Aufgabe, jede Zelle des menschlichen Körpers bei situationsangepasstem Bedarf mit Nährstoffen und Sauerstoff zu versorgen und die anfallenden Stoffwechselendprodukte abzutransportieren. Als das System antreibende Pumpe fungiert der Herzmuskel, der das Blutvolumen durch das weit verzweigte Gefäßsystem verteilt, das aus Arterien, Arteriolen, Kapillaren, Venolen und Venen besteht und in einen Hoch- und einen Niederdruckbereich differenziert wird. In körperlicher Ruhe werden 2,8 bis 4,2 Liter Blut pro Minute und Quadratmeter Körperoberfläche bewegt, das reaktiv bedingt und vegetativ gesteuert unter körperlicher Aktivität umverteilt und gesteigert werden kann (Deetjen et al. 2005). Dies wird zum einen durch eine erhöhte kardiale Aktivität, die durch Herzfrequenz, Schlagvolumen und Herzzeitvolumen charakterisiert ist, und zum anderen durch Veränderungen im gesamten Gefäßsystem, sprich der globalen Perfusion, die von der arteriovenösen Druckdifferenz, dem enddiastolischen Druck, dem totalen peripheren Widerstand und den regionalen Strömungswiderständen abhängig ist, erreicht (Klinke et al. 2005). Die Durchblutung wird als Volumen über die Zeit, also als $[\frac{\Delta V}{\Delta t} = \frac{ml}{min}]$, definiert und wurde in den im Studienrahmen durchgeführten Untersuchungen als Flow kontinuierlich aufgezeichnet. Dieser wurde dann mittels PORH-Test sowie der Spektral- und Segmentationsanalyse ausgewertet.

2.3.2. Die Rolle des Endothels

Das Endothel stellt, als eine in den Blutgefäßen omnipräsent vorkommende "Gefäßtapete", eine regulierbare Barriere zwischen Intravasalraum und Interstitium dar, die vor allem auf selektiver Permeabilität beruht. Die Endothelzellen bilden durch ihre Verknüpfung mittels adherens junctions eine strukturelle Einheit und sind höchst stoffwechselaktiv, indem sie eine ganze Reihe von Substanzen produzieren (Prostaglandine, NO, Heparin etc.), die wiederum in die Blutgerinnung und die Stoffwechselaktivität der umgebenden Zellen eingreifen. Weiterhin spielt das Endothel eine essentielle Rolle bei der Adhäsion von

Thrombozyten, der Angiogenese und der Wundheilung (Klinke et al. 2005). Die zentrale Aufgabe des Endothels ist die Regulation des Gefäßtonus als Antwort auf eine mechanische Stimulation, die durch die Balance zwischen NO-Produktion und -Inaktivierung gewährleistet wird. Stickstoffmonoxid ist ein Gas, das eine Halbwertszeit von nur wenigen Sekunden besitzt, von der endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthase (eNOS) aus L-Arginin synthetisiert wird und über die cGMP-abhängige Second-Messenger-Kaskade zu einer Verminderung der intrazellulären Calciumionenkonzentration und daraus folgend zu einer Relaxation der Gefäßmuskulatur führt (Rassow 2006). Die Inaktivierung des NO geschieht durch freie Sauerstoffradikale (ROS), die sowohl im Endothel als auch in der glatten Muskulatur gebildet werden.

Die endotheliale Dysfunktion ist ein bereits pathophysiologischer Zustand, der vielen vaskulär bedingten Folgeerkrankungen, wie Myokardinfarkt, diabetischer Angiopathie oder arterieller Hypertonie, vorausgeht. In diesem Zustand lässt sich eine verminderte NO-Freisetzung aus dem Endothel und daraus folgend eine verstärkte Vasokonstriktion sowie eine verminderte Unterdrückung des Transkriptionsfaktors NF- κ B nachweisen (Kelm und Strauer 1999, Xie et al. 2005). Dieser wiederum begünstigt eine stärkere Expression von Adhäsionsmolekülen und folgend eine vermehrte Migration von Monozyten und Thrombenbildung, woraufhin sich eine Entzündungsreaktion anschließt. Dieser Vorgang geht makroskopischen Veränderungen der Herzkranzgefäße um Jahre voraus und kann als prognostischer Faktor zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse gesehen werden (Schachinger et al. 2000). Die Entwicklung einer Atherosklerose, die eine essentielle Rolle in der Ausprägung von vaskulär bedingten Folgeerkrankungen spielt, erfolgt nicht erst mit morphologischen Korrelaten wie Intimaulcera und -proliferation, wie es in der "response to injury"-Hypothese postuliert wurde (Ross et al. 1977). Vielmehr beginnt sie im Zustand der verminderten funktionellen Integrität des Endothels, die in der verringerten NO-Bioverfügbarkeit ihren Ausdruck findet und als ED bezeichnet werden kann. Dies verdeutlichen Arbeiten, in denen bei eNOS-Inhibition cholesteringefütterte Kaninchen zu einer vermehrten Neointimaproliferation neigten (Cayatte et al. 1994) oder der Zustand von eNOS-knockout Mäusen, die ein vermehrtes Auftreten von KHK, Aortenaneurysmen und -dissektion aufwiesen (Kuhlencordt et al. 2001). Entdeckt wurde die endotheliale Dysfunktion durch ein Experiment, indem Acetylcholin bei geschädigtem Endothel eine Vasokonstriktion, bei intaktem Endothel jedoch eine Vasodilatation bewirkte, so dass acetylcholinabhängig ein

"Endothelium-derived relaxing factor" (EDRF) gebildet worden sein musste (Furchgott und Zawadzki 1980), der später als NO identifiziert wurde.

Die verminderte NO-Bioverfügbarkeit gilt also als Auslöser der endothelialen Dysfunktion und kann durch Abnahme der NO-Synthese oder durch vermehrte Eliminierung mittels ROS erfolgen (Hambrecht et al. 2000). Eine Verminderung der NO-Produktion kann aus einer geringeren Verfügbarkeit von L-Arginin, einer herabregulierten Expression oder einer Konformationsänderung von eNOS an sich sowie einer erhöhten Konzentration des eNOS-Inhibitors ADMA (asymmetrisches Dimethylarginin) resultieren (Cooke 2000). Andererseits können ROS, die sowohl bei der Krankheitsentstehung von kardiovaskulären Ereignissen (Shah und Channon 2004) als auch bei onkologischen Syndromen (Waris und Ahsan 2006) eine essentielle Rolle spielen, zu einem frühzeitigen und vermehrten Abbau von NO führen. ROS sind freie Radikale wie Superoxidanionen, Hydroxylradikale oder Hydrogenperoxid und werden durch verschiedene Enzymsysteme beeinflusst (siehe Tabelle 4). Sie bewirken einen direkten Abbau von NO und entkoppeln eNOS von dem Kofaktor Tetrahydrobiopterin (Landmesser et al. 2003), so dass anstatt NO radikale Sauerstoffspezies synthetisiert werden. Gleichzeitig werden die ROS bei Patienten mit KHK in verminderter Stärke deaktiviert (Landmesser et al. 2000). Die endotheliale Dysfunktion ist also ein Zustand verminderter Vasoreaktivität und Vasodilatation, der als Vorläufer der Atherosklerose bezeichnet werden kann und als Charakteristika eine erhöhte Gefäßpermeabilität für Proteine, eine verstärkte Adhäsion von Leukozyten und Thrombozyten sowie proliferative und proinflammatorische Eigenschaften aufweist (Libby 2002).

ROS-produzierende Enzymsysteme	Antioxidative Enzymsysteme
<ul style="list-style-type: none"> - NAD(P)H-Oxidase - Xanthin-Oxidase - Myeloperoxidase, Cyclooxygenase - Glucoseoxidase - Lipxygenase, Hämoxygenase - Atmungskettenenzyme 	<ul style="list-style-type: none"> - Superoxiddismutase - Katalase - Thioredoxin/Thioredoxin-Reduktase - Glutathionperoxidase

Tabelle 3: Enzymsysteme, die die Konzentration freier Sauerstoffradikale (ROS) im Endothel beeinflussen (Sandri et al. 2009).

2.3.3. Die Regulation der Durchblutung

Die Durchblutung im Ruhezustand wird insbesondere durch zwei Mechanismen reguliert, deren Wechselspiel die Gefäßweite und somit die angeschlossene Perfusion und die Druckverhältnisse bestimmt. Zum einen innerviert der intramural verlaufende, sympathische Teil des vegetativen Nervensystems, dessen efferente Neurone auch als Vasomotoren bezeichnet werden, alle Anteile des vaskulären Systems und wirkt letztlich durch Freisetzung von Transmittern, wobei Noradrenalin postsynaptisch an den α_1 -Adrenorezeptor bindet und über verschiedene parallel ablaufende Signaltransduktionswege unter Bildung von IP_3 und DAG schließlich durch Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentration eine Kontraktion auslöst. An der Gefäßwand liegt ein sympathisch induzierter, kontinuierlicher Ruhetonus an und hat eine vasokonstriktorische Wirkung zur Folge. Bei erhöhter sympathischer Impulsfrequenz vergrößert sich durch einen verminderten Gesam Gefäßdurchmesser der Strömungswiderstand, der sich aber bei anhaltender Reizung auf einem wieder etwas geringerem Niveau einpendelt (Kjellmer 1964). Dieser kontinuierliche Tonus, der nach Denervierung eine Vasodilatation zur Folge hat, kann besonders in der Haut und weniger im Skelettmuskel oder im Myokard beobachtet werden. Auf der anderen Seite wirken eine ganze Reihe von parakrinen Hormonen, die in den endothelialen Zellen gebildet werden, vasodilatatorisch und bilden somit das Gegenstück zur neurogenen vasokonstriktorischen Gefäßinnervation (Klinke et al. 2005). Zudem können andere Mechanismen und Zustände die lokale Perfusion beeinflussen. Hierzu zählen der Bayliss-Effekt, eine veränderte Haut- oder Außentemperatur, ein vermindertes Blutvolumen, eine erhöhte Viskosität und pathologische Veränderungen an den Gefäßen, die in der vorliegenden Arbeit durch Ausschluss oder konstante Untersuchungsbedingungen keinen Einfluss besessen haben dürften.

Desweiteren ist die lokale Durchblutung der arteriellen und kapillären Gefäße explizit von den lokalchemischen Verhältnissen des extravasalen Raumes abhängig. So vermögen einzelne Produkte des Energiestoffwechsels wie ADP, AMP, Adenosin, Kalium- und Wasserstoffionen sowie ein verminderter Sauerstoff- oder ein erhöhter Kohlenstoffdioxidpartialdruck eine vasodilatierende Wirkung zu entfalten, damit ein ischämisches Areal vermehrt perfundiert werden kann (Klinke et al. 2005). Während also ein kontinuierlicher Tonus der sympathischen Innervation einen bestimmten Gefäßdurchmesser angibt, können kurzwirksame Metabolite variabel auf die Anforderungen des

nachgeschalteten Gewebes reagieren und den neurogenen Einfluss modifizieren, was bei maximalem Sympathikotonus in einer Fluchtreaktion, z. B. in der Skelettmuskulatur, existenziell ist. Bei einem erhöhten Perfusionsbedarf nach schwerer Arbeit oder Stauung wird eine Hyperämie durch eine Vasodilatation hervorgerufen, die durch eine verminderte Sensitivität der α -Adrenorezeptoren und eine gesteigerte Aktivität der β -Adrenorezeptoren, die in Abhängigkeit der Schwere einer verrichteten Arbeit reagieren, ausgelöst wird (Wilkins et al. 2008). Das Endothel, das in der Stauungsphase vermehrt Scherkräften ausgesetzt war, unterstützt die Vasodilatation vor allem in Form von Stickstoffmonoxid (Meredith et al. 1996), das durch verschiedene und zum Teil noch unbekannte vasoaktive Substanzen freigesetzt wird. So ist zum Beispiel der Releasing-Mechanismus durch Adenosin zwar gut erforscht, doch scheint er keinen existenziellen Charakter für die Freisetzung von NO zu besitzen (Casey et al. 2009). Desweiteren tragen ATP-sensitive Kaliumkanäle zur reaktiven Hyperämie bei (Banitt et al. 1996) und lokal gebildete Prostaglandine scheinen im PORH-Test essentiell für das Erreichen des Peak Flow zu sein (Engelke et al. 1996).

2.3.4. Die Rolle der Vasomotion

Vasomotion wird definiert als Schwingung des Gefäßtonus oder auch als kontinuierliche Veränderung der Gefäßkaliberstärke, die durch verschiedene körpereigene Systeme beeinflusst wird. Sie kann sowohl in vivo zum Beispiel mittels Intravitalmikroskopie als auch in vitro an isolierten Arterien in unterschiedlichen Geweben beobachtet werden, insofern die richtigen Umgebungsbedingungen und -methoden vorhanden sind (Nilsson und Aalkjaer 2003). Die Oszillationen im Gefäßtonus beeinflussen den Blutfluss je nach vorhandenem Durchmesser und führen so zu periodischen Blutflussveränderungen, die als Flowmotion bezeichnet werden und als direkte Folge der Vasomotion mittels LDF aufgezeichnet werden können (Schmidt et al. 1993). Neben der charakteristischen Aktivität der wandständigen Muskulatur der Gefäße (Vascular Myogenic Activity), die die kontinuierliche Änderung der Gefäßweiten erzeugt, besitzen bestimmte körpereigene Mechanismen Einfluss auf das Flowmotion-Signal, die mittels Frequenzanalyse in definierten Frequenzbereichen ausgewertet und einem bestimmten System zugeordnet werden können. Hierfür wurden bereits charakteristische Bänder definiert, die neben dem vaskulär-glattmuskulären Bereich einen respiratorischen, einen kardialen, einen endothelialen und einen sympathischen Einfluss unterscheiden (Stefanovska und Krošelj 1997). Über die eigentliche Funktion und

das Vorkommen der Vasomotion wird aktuell heftig debattiert. Zu Beginn der wissenschaftlichen Untersuchung konnte in Tierstudien unter kontrollierten Bedingungen und bei vollem Bewusstsein eine hohe Prävalenz von Vasomotion in Gefäßarealen in der Haut (Colantuoni et al. 1984a), im Skelettmuskel (Slaaf et al. 1987) und im Gehirn (Hundley et al. 1988) in unterschiedlichen Tiergattungen nachgewiesen werden, während diese Oszillationen unter Anästhesie verschwanden oder zumindest deutlich schwächer wurden (Colantuoni et al. 1984b). Wieder andere Untersuchungen konnten keine Vasomotion unter Ruhebedingungen (Borgstrom et al. 1992) oder gar Oszillationen unter Narkose nachweisen (Burrows und Johnson 1981). Beim Menschen wurde Vasomotion und damit der Vaskulärmyogene Anteil der Flowmotion in einer Vielzahl unabhängiger Studien nachgewiesen (Wilkin 1986, Kastrup et al. 1989). Aktuell wird vermutet, dass Vasomotion vor allem in ischämiegefährdeten Arealen auftritt und durch Oszillationen des Gefäßtonus die homöostatischen und metabolischen Verhältnisse sowie der Flow und die Versorgung der anhängigen Gewebe verbessert werden können (Nilsson und Aalkjaer 2003, Ohta et al. 1988, Tsai und Intaglietta 1993, Westermaier et al. 2009). Dies unterstreicht auch der Fakt, dass die Oszillationen besonders häufig auftreten, wenn sich die Gefäßspannung und damit der transmurale Druck im unteren Blutdruckbereich knapp über der autoregulatorischen Schwelle befindet und die Vasomotion verschwindet, wenn dieser Bereich unterschritten wird (Osol und Halpern 1988). Für diese These, dass Vasomotion in ischämisch-hypoxisch gefährdeten Arealen im unteren autoregulatorischen Bereich häufiger erscheint (Bertuglia et al. 1991), spricht insbesondere auch die Erkenntnis, dass eine veränderte Vasomotion in diversen Krankheiten bei Menschen nachgewiesen wurde, die mit einer Einschränkung der Perfusion hin zu ischämischen Zuständen einhergehen können. So wiesen zum Beispiel Patienten mit einer mittelschweren pAVK eine erhöhte Prävalenz von Gefäßoszillationen und hernach eine erhöhte Gewebeoxygenierung bei konstantem Blutfluss auf (Schmidt 1996, Schmidt et al. 1993, Scheffler und Rieger 1992). Weiterhin zeigte sich beim Diabetes mellitus eine reduzierte Prävalenz der Oszillationen, die zum einen mit der diabetischen Polyneuropathie (Benbow et al. 1995) und zum anderen mit insuffizienten Blutzuckerspiegeln (Meyer et al. 2003) in Verbindung gebracht wurde. Ein metabolischer Zusammenhang wird fortführend betont, da ebenso übergewichtige Patienten reduzierte Vasomotionsparameter aufwiesen, die sich nach Gewichtsreduktion wieder normalisierten (Rossi et al. 2011). Zudem konnte in verschiedenen in-vivo- und in-vitro-durchgeführten

Experimenten gezeigt werden, dass Vasomotion bei einer metabolischen Azidose (Schmidt-Lucke et al. 2002), einer Hämorrhagie (Gustafsson et al. 1991) und einer Hypokapnie (Morita-Tsuzuki et al. 1992) verstärkt auftritt, während sie bei einer respiratorischen (Morita-Tsuzuki et al. 1992) und einer normo- sowie hyperkapnischen Azidose (Peng et al. 1998) vermindert erscheint oder ganz verschwindet. Insgesamt lässt sich also vermuten, dass Vasomotion eine physiologische Aufgabe besitzt und pathologischen Perfusionszuständen entgegenwirken soll.

Um nun die eigentliche Funktion der Vasomotion weiterführend zu verstehen, ist es essentiell, die Mechanismen und Stoffwechselvorgänge auf zellulärer Ebene zu erfassen (Aalkjaer et al. 2011). Eine Vielzahl von Studien an den mesenterialen Gefäßen der Ratte hat ein detailliertes Modell hervorgebracht, das die grundsätzlichen Vorgänge der endothelabhängigen Vasomotion erklären kann, aber bisher die Funktionalität und Prävalenz der Oszillationen nicht bis ins letzte Detail verstehen lässt (Jacobsen et al. 2007a). Demnach existiert ein zytosolischer Oszillator in den glatten Muskelzellen der Arterienwand, der nach Aktivierung durch einen Agonisten intermittierend Ca^{2+} -Ionen in Wellenform aus dem SR freisetzt (Haddock und Hill 2005). Diese Ca^{2+} -Wellen aktivieren wiederum membranständige Ca^{2+} -abhängige Chloridkanäle, die in Gegenwart von cGMP mit einer Depolarisation antworten. Zusammen mit weiteren in der Plasmamembran befindlichen Ca^{2+} -abhängigen Kalium- und spannungsabhängigen Calciumkanälen, die in einer anschließenden Hyperpolarisationsphase aktiviert werden, fungieren sie als membranöser Oszillator (Jacobsen et al. 2007b, Salter et al. 1995). Seine Hauptaufgabe besteht wiederum in der Synchronisation der Kontraktionen, die zufällig in den einzelnen Muskelzellen in der Arterienwand vorkommen, indem das veränderte Membranpotential mittels gap junctions, die die Zellen miteinander elektrisch koppeln, weitergeleitet wird (Peng et al. 2001). Vereinfacht ausgedrückt wirken der zytosolische Oszillator als Schrittmacher der Vasomotion, bei dem es zu einer lokalen Ca^{2+} -Konzentrationsänderung mit wellenförmiger Ausbreitung in der Zelle kommt, und der membranöse Oszillator als synchronisierendes Element, der eine gesamtzelluläre Ca^{2+} -Konzentrationsänderung herbeiführt und mittels elektrischer Kopplung für eine Kontraktion im Zellverbund sorgt (Aalkjaer et al. 2011). Weiterhin scheint das Endothel mit seiner NO-Produktion eine wichtige Rolle bei der Synchronisation der Vasomotion zu spielen (Akata et al. 1995). Zusammengefasst erklärt das Modell schlüssig den Ablauf der Gefäßoszillation auf zellulärer Ebene. Trotzdem scheint ein

Großteil der involvierten Kanäle und Stoffwechselvorgänge noch nicht identifiziert worden zu sein, so dass es weiterer wissenschaftlicher Anstrengungen bedarf, um ein grundlegendes Verständnis über Vasomotion aufzubauen und die Übertragbarkeit des Modells auf den Menschen nachweisen zu können (Aalkjaer et al. 2011, Nilsson und Aalkjaer 2003).

Für die vorliegende Arbeit ist es nun wichtig zu wissen, dass Vasomotion eng durch den Einfluss der sympathischen Innervation reguliert wird (Kastrup et al. 1989). So wurde, wie bereits erwähnt, bei Patienten mit Diabetes mellitus und einer assoziierten Polyneuropathie eine verminderte Prävalenz der Vasomotion festgestellt (Lefrandt et al. 2003), wobei der Verlust der Vaskulär-myogenen Aktivität im Frequenzbereich um 0,1 Hz mit einer reduzierten Sympathikusfunktion einherging (Bocchi et al. 2010). Dementsprechend kann eine verminderte Prävalenz der arteriellen Vasomotion als Frühzeichen einer sympathischen Dysfunktion bei an Diabetes erkrankten Personen angesehen werden (Bernardi et al. 1997). Ferner zeigten in vitro durchgeführte Experimente die eminent wichtige Rolle der sympathischen Innervation für die Vasomotion, in denen eine selektive Aktivierung der sympathischen Nervenfasern in der Gefäßwand die Phase der Vasomotion unterbrechen kann (Borovik et al. 2005). Es lässt sich also schlussfolgern, dass eine vermehrte Sympathikusaktivierung in einem Gefäßareal zu einer Phasenstarre der Vasomotion in den nachgeschalteten Gefäßen führt und somit das autonome Nervensystem essentiell für die Erhaltung der Synchronität der Vasomotion in einem Gefäßbett ist (Aalkjaer et al. 2011, Bocchi et al. 2010). Da pathophysiologisch im AES eine autonome Dysbalance mit einer vermehrten Sympathikusaktivierung vorliegen soll, ließe sich nun vermuten, dass das Perfusionssignal der betroffenen Patienten gegenüber einer Kontrollpopulation zumindest eine veränderte Vasomotion und eine erhöhte Aktivität im Frequenzbereich des sympathischen Systems aufweist. Weiterhin soll der PORH-Test, der die Auswertung einer provozierten reaktiven Hyperämie beinhaltet, auf das Vorhandensein einer endothelialen Dysfunktion im AES prüfen. Sollte dies der Fall sein, gilt es nachzuvollziehen, ob der Frequenzbereich der Endothelialen Aktivität Veränderungen unterworfen ist. Gleichzeitig ist das AES klinisch durch eine vegetative Entzugssymptomatik charakterisiert. Dementsprechend sind die Parameter des Herz-Kreislauf-Systems zu beobachten und die Frequenzbänder der Kardialen und der Respiratorischen Aktivität mit besonderer Aufmerksamkeit zu analysieren.

3. Ziele der Arbeit

Patienten im Alkoholentzugssyndrom leiden unter einer autonomen Dysregulation und weisen hierfür charakteristische Symptome wie Tachykardie, Hypertonie, Hyperhidrosis oder Tremor auf. Gleichzeitig besitzen sowohl Personen mit chronischem Alkoholabusus (Klatsky und Udaltsova 2007) als auch Patienten, die sich mindestens einmal aufgrund eines AES stationär vorstellten (Campos et al. 2011), ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, das nach heutigem Wissen mit einer endothelialen Dysfunktion einhergeht (Kelm und Strauer 1999).

Die vorliegende Studie hatte das Ziel, die endotheliale Funktion von Patienten, die sich im akuten milden und moderaten Alkoholentzugssyndrom befanden, mit der von gesunden Kontrollpersonen zu vergleichen. Hierfür wurden die Parameter der reaktiven Hyperämie im PORH-Test untersucht, wobei eine verminderte Antwort im AES infolge der induzierten Ischämie hypothetisch angenommen wurde. Weiterhin wurde das Vorliegen der Vasomotion im untersuchten Areal mittels Spektralanalyse ausgewertet, wobei die definierten Frequenzbänder, die stellvertretend für ein oszillationsbeeinflussendes System stehen, unter Ruhebedingungen und in der hyperämischen Antwort analysiert wurden. Dabei ließ sich vermuten, dass sich aufgrund der autonomen Dysregulation, konform gehend mit vorangegangenen Publikationen über die vegetative Funktion im AES, der sympathische Frequenzbereich des Flowmotion-Signals verstärkt zeigt. Zusätzlich wurde das dynamische Verhalten der fünf Frequenzbänder während der Hyperämie mittels Datensegmentation analysiert, um einen besseren Einblick in die Dynamik der Antwort im Zeitverlauf nach Lösung der Blutdruckmanschette zu erhalten. Gleichzeitig wurden die Patienten am Task Force® Monitor überwacht, der in den Untersuchungen die Vitalparameter kontinuierlich aufzeichnete.

Eine Zweituntersuchung erfolgte 24 Stunden nach Beginn der medikamentösen Behandlung der medizierten Patientengruppe nach demselben Protokoll. Eine zweite, gleich starke Gruppe, die im Mittel eine schwächere AES-Symptomatik aufwies, verblieb unmediziert, um so einen Einfluss der Therapie mit Clomethiazol auf die ED untersuchen zu können.

4. Methodik

4.1. Studienteilnehmer

4.1.1. Patientengruppe

Für die Studie wurden siebenunddreißig Patienten, die ein akutes Alkoholentzugssyndrom aufwiesen und die Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Jena aufsuchten, über eine Teilnahme aufgeklärt und die individuelle Eignung überprüft. Hiervon wurden schließlich sieben Personen ausgeschlossen, wobei vier die Untersuchung ablehnten und drei weitere anamnestisch eine Leberzirrhose angaben. Alle eingeschlossenen Patienten wurden nun von einem Facharzt für Psychiatrie klinisch untersucht und die Diagnosen gemäß den ICD-10-Kriterien einer Alkoholabhängigkeit sowie eines akuten AES festgestellt. Am ersten stationären Tag wurden die Patienten in den Symptomen des Alkoholentzuges überwacht, wobei hierfür regelmäßig der Banger- und AWS-Score erhoben wurde. Fünfzehn Patienten wurden 24 Stunden nach erstmaliger Gabe von Clomethiazol, welche direkt nach der Eingangsuntersuchung stattfand, ein zweites Mal untersucht, während die weiteren fünfzehn Patienten, die aufgrund einer mildereren Symptomatik unmediziert blieben, einer Zweituntersuchung zeitgleich am Folgetag unterzogen wurden.

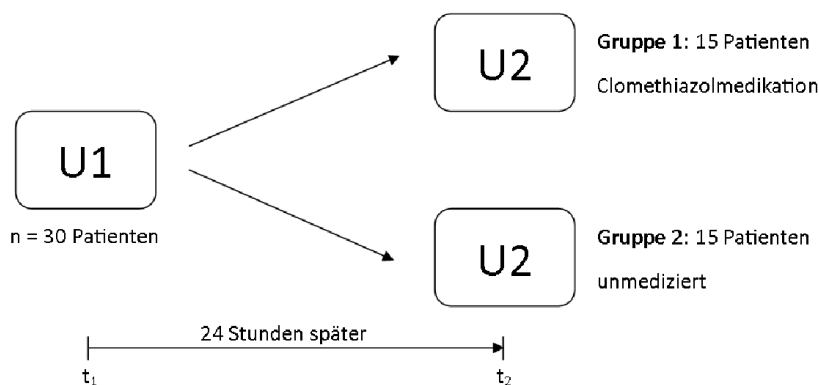


Abbildung 2: Die Eingangsuntersuchung (U1) fand bei Patienten im akuten AES statt, die Folgeuntersuchung (U2) 24 Stunden nach Erstmedikation (Gruppe 1) oder direkt 24 Stunden nach der Eingangsuntersuchung (Gruppe 2).

Die Einteilung in die jeweilige Gruppe richtete sich nach der Schwere der Entzugssymptomatik, die mittels einer klinischen Untersuchung und Erhebung des Banger-Scores beurteilt wurde. Außerdem erfolgte gemäß der klinischen Praxis eine scoreabhängige

Medikation mit Clomethiazol. Weiterhin wurden neben der klinischen Untersuchung zum Aufnahmezeitpunkt ein Ruhe-EKG, eine Routinelaboruntersuchung und ein Drogenscreening durchgeführt, um einen zusätzlichen Konsum anderer suchtpotenter Substanzen auszuschließen.

4.1.2. Kontrollgruppe

Eine Kontrollgruppe, die aus 27 männlichen und 3 weiblichen, gesunden Probanden bestand, wurde im Alter, Rauchverhalten und BMI mit den Patienten gematched. Ein signifikanter Unterschied in diesen Kriterien wurde statistisch mittels t-Test ausgeschlossen. Diese Personen meldeten sich freiwillig über einen öffentlichen Aushang oder wurden als Medizinstudenten oder Krankenhauspersonal direkt rekrutiert. Um Störfaktoren für die Untersuchung auszuschließen, wurde den Kontrollpersonen und den Patienten untersagt, mindestens zwei Stunden vor der Untersuchung zu rauchen, eine schwere körperliche Tätigkeit auszuführen oder eine opulente Mahlzeit einzunehmen (Bircher et al. 1994). Weiterhin wurden in einer kurzen Anamnese internistische oder psychiatrische Erkrankungen, insbesondere eine alkoholbedingte Störung, ausgeschlossen.

	Aufnahmeuntersuchung			Follow-Up		
Epidemiologie	Kontrollen	Patienten	p	Mediziert	Unmediziert	p
Personenanzahl	30	30		15	15	
Alter	37,4 ± 11,7	38,8 ± 7,4	n.s.	39,3 ± 7,3	38,4 ± 7,6	n.s.
Männlich/Weiblich	27/3	28/2		14/1	14/1	
Raucher (total)	22	25		12	13	
Zigaretten/Tag	12 ± 10,7	17,2 ± 10,2	n.s.	16,7 ± 10,4	17,8 ± 10,3	n.s.
Pack Years	13,8 ± 14,7	18,0 ± 11,5	n.s.	19,7 ± 14,4	16,8 ± 13,3	n.s.
BMI	24,3 ± 2,2	23,4 ± 4	n.s.	23,3 ± 4,1	23,5 ± 4	n.s.
Medikation						
L-Thyroxin (50-100µg)	4	5		2	3	
Allopurinol (300mg)	0	1		1	0	
Vitamin B6	0	2		1	1	

Tabelle 4: Epidemiologische Daten der in die Studie eingeschlossenen Kontrollpersonen und Patienten.

4.1.3. Psychometrische Skalen

Neben einem ausführlichen Anamnesegespräch und einer klinischen Untersuchung wurden verschiedene Skalen zu Hilfe genommen, um die Symptomausprägung besser zu quantifizieren, die Diagnose Alkoholabhängigkeit sowie das Vorhandensein eines akuten AES zu sichern. Zunächst wurde die Schwere des AES vor jeder Untersuchung mit Hilfe der AWS-Skala und des Banger-Scores bewertet. Diese beiden Scores wurden entwickelt, um eine Quantifizierung und Risikoeinschätzung des AES vorzunehmen und die Höhe der Medikation zu bemessen und wurden wissenschaftlich evaluiert. Die zur Untersuchung genutzten Skalen sind im Anhang unter Punkt 9.1. Erhebungsmaterialien eingefügt.

AWS-Skala: Die AWS-Skala wurde von T. Wetterling in Lübeck entwickelt. Sie ist ein aus der CIWA-A-Scale (Sullivan et al. 1989) weiterentwickelter Score und bewertet in zwei separaten Subskalen zum einen die vegetativ-somatischen (AWS-S-Score) und zum anderen die psychischen Symptome (AWS-M-Score) des Alkoholentzugs. Im ersten Teil werden Herzfrequenz, diastolischer Blutdruck, Temperatur, Atemfrequenz, Schweißsekretion und Tremor erfasst, während im zweiten Part psychomotorische Unruhe, Kontakt, Orientierung, Halluzinationen und Angst quantifiziert werden. Maximal sind 35 Punkte zu erreichen, wobei 3 für ein leichtes, 6 für ein moderates und 12 für ein schweres AES stehen. Es können sowohl einfache als auch schwere Verläufe mit Delir bewertet werden, da die AWS-Skala alle Faktoren mit einer signifikanten Relevanz erfasst (Wetterling et al. 1997).

Banger-Score: Diese Skala wurde von M. Banger in Mainz entwickelt. Sie dient zur einfachen und schnellen Evaluierung des leichten und mittleren AES. Hierfür werden sechs Elemente (Herzfrequenz, Blutdruck, Agitiertheit, Tremor, Schweißneigung und Angst) bewertet, die eine validierte Korrelation zum tatsächlichen AES besitzen (Banger et al. 1992). Fünf der sechs Elemente werden mit jeweils maximal drei Punkten einbezogen, einzig sehr hohe Blutdruckwerte werden mit maximal sechs Punkten doppelt gewichtet. Durch stündliche Neubestimmung des Banger-Scores kann eine Verlaufsbestimmung sehr übersichtlich erfolgen und durch Korrelation des erhobenen Wertes mit einer Clomethiazoldosierung (3-6 Punkte: 1 Kapsel; 6-8 Punkte: 2 Kapseln alle zwei Stunden) eine Therapie folgerichtig begonnen werden. Der Banger-Score findet im stationären Alltag in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie in Jena seit Jahren Anwendung. In der klinischen Praxis wird zunächst

zum Beginn der Behandlung ein Score erhoben und nach zwei weiteren Messungen die Clomethiazolgabe festgelegt, um für die folgenden zwei bis drei Tage ein Wirkspiegelplateau zu erreichen. Gemäß den Herstellerangaben wird im Anschluss symptomorientiert und scoreabhängig die Medikation zuerst auf ein längeres Intervall (vier oder acht Stunden) vermindert und schließlich gänzlich ausgeschlichen, wobei die Werte der Banger-Skala den Verlauf der klinischen Symptomatik nachzeichnen.

LARS: Die Lübecker Alkoholentzugsrisiko-Skala dient der Abschätzung der zu erwartenden Schwere des Entzuges mit Hilfe von anamnestischen Daten und aktuellen Untersuchungsbefunden. So wird im ersten Teil besonderes Gewicht auf die bisherigen stationären Aufenthalte, vormals aufgetretene Delire und Krampfanfälle gelegt und zum anderen aktuelle Entzugssymptome in Verbindung mit Elektrolytstörungen bewertet (Wetterling et al. 1994). Bei einem Ergebnis größer fünf sollte eine stationäre Entgiftung vorgenommen werden, da Entzugskomplikationen nicht auszuschließen sind (Wetterling und Veltrup 1997).

MALT: Der Münchner Alkoholismus-Test ist ein kombinierter Fremd- (mit 7 Items) und Selbsteinschätzungsbogen (mit 24 Items), der oft als Screeningverfahren zur Beurteilung einer vorhandenen Alkoholabhängigkeit eingesetzt wird. Der besonders im deutschsprachigen Raum etablierte Test wurde 1977 in München entwickelt (Feuerlein et al. 1979) und konnte auch in nachfolgenden Studien im In- und Ausland eine Gesamteffizienz von 94 %, einen PPW von 88 % und einen NPW von 95 % aufweisen (Feuerlein 1987). Allerdings verhindert die relativ lange Bearbeitungszeit eine effiziente Verwendung im Patientenerstkontakt.

4.1.4. Einschlusskriterien

Alle Patienten, die für die Studie berücksichtigt wurden, mussten durch einen Facharzt für Psychiatrie untersucht werden, und es musste die Diagnose eines Alkoholentzugssyndroms nach ICD-10 gestellt werden (siehe Kapitel 2.2.3.1.). Ein Mindestscore von 3 in der AWS-Skala war obligat, damit eine Entzugssymptomatik zum Untersuchungszeitpunkt objektiv bestand und ein MALT-Score von 11 war zu erreichen, damit eine Alkoholabhängigkeit sicher angenommen werden konnte.

4.1.5. Ausschlusskriterien

Alle Patienten mit schweren internistischen Leiden, die insbesondere das kardiovaskuläre System betrafen, oder mit endokrinologischen Vorerkrankungen konnten von Beginn an nicht für die Studie berücksichtigt werden. Weiterhin mussten Personen, die zum Untersuchungszeitpunkt Medikamente einnahmen, die das vegetative Nervensystem und hierdurch die Hautdurchblutung beeinflussen, von der Studie ausgeschlossen werden. Ebenso verbot eine Diagnose der Polytoxikomanie sowie eines Medikamentenabusus oder ein positives Ergebnis im Drogenscreening eine Beteiligung an der Studie. Zudem wurde die Untersuchung bei Patienten mit bekannten Folgeerkrankungen eines chronischen Alkoholabusus, wie Polyneuropathie, Leberzirrhose oder Kardiomyopathie, nicht durchgeführt, da der Einfluss auf die autonome Regulation der Hautdurchblutung nicht abgeschätzt und damit die Ergebnisse nicht korrekt ausgewertet werden können.

4.1.6. Einverständniserklärung

Zu Beginn der Untersuchung wurden sowohl die Patienten, als auch die Kontrollpersonen ausführlich zu Untersuchungsablauf, Ziel und Dauer der Studie aufgeklärt, was danach schriftlich fixiert wurde. Die Freiwilligkeit zur Teilnahme wurde ebenso erörtert wie der Fakt, dass bei Ablehnung den Patienten keine Nachteile in ihrer Behandlung in der Klinik für Psychiatrie entstehen würden. Ein Antrag zur Durchführung dieser Studie wurde bei der Ethikkommission der FSU Jena eingereicht und genehmigt.

4.2. Beschreibung der Untersuchungsgeräte

4.2.1. Rahmenbedingungen

Alle Untersuchungen wurden in ein und derselben Räumlichkeit an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Uniklinikums Jena durchgeführt. Um möglichst alle Störfaktoren für das vegetative Nervensystem auszuschließen, die zirkadiane Rhythmik zu berücksichtigen und eine Vergleichbarkeit mit anderen Studien herzustellen, wurde unter standardisierten Rahmenbedingungen zwischen 13:00 Uhr und 18:00 Uhr in einem mit 22 °C bis 24 °C konstant beheizten, ruhigen Raum gearbeitet (Bircher et al. 1994). Die zu untersuchenden Personen wurden aufgefordert, zwei Stunden vor der Untersuchung Mahlzeiten, Rauchen

oder schwere körperliche Tätigkeiten zu vermeiden (Gaenger et al. 2001) und während der Untersuchung entspannt zu liegen, möglichst nicht zu sprechen, regelmäßig zu atmen und sich nicht zu bewegen, damit möglichst wenig Artefakte durch die Lasersonde aufgezeichnet werden. Diese wurde auf der volaren, nicht behaarten Seite des Unterarms befestigt, da hier das vegetative Nervensystem das kutane Gefäßsystem besonders stark beeinflusst (Rossi et al. 1990). Weiterhin musste darauf geachtet werden, dass sich Hautdefekte, größere subkutane Blutgefäße oder Tätowierungen nicht im Untersuchungsareal befanden, damit das Verhalten des Laserlichts im Gewebe nicht untersuchungsbedingt verändert wird.

4.2.2. O2C (LEA)

Das Gerät "Oxygen to See" der Firma LEA Medizintechnik aus Gießen wurde zur Aufzeichnung der mikrovaskulären Perfusion am rechten Unterarm genutzt. Dieses besteht aus einem Rechner mit integriertem Monitor sowie einer Lasereinheit, die mittels Glasfaserkabel mit einer Flachsonde zur Applikation parallel zur Geweboberfläche verbunden ist (siehe Abbildung 3).



Abbildung 3: Untersuchungsgerät O2C mit Lasersonde der Firma LEA Medizintechnik GmbH (aus Krug 2006).

Das sogenannte "O2C-Verfahren" ermöglicht es, den mikrovaskulären Blutfluss in arbitrary units [AU], die postkapilläre Sauerstoffsättigung [% SO₂] und die lokale Hämoglobinmenge als rHb [AU] (Frank et al. 1989), die den mikrovaskulären Füllungszustand und die Gefäßdichte repräsentiert, in zwei unterschiedlichen Gewebstiefen ort- und zeitgleich zu bestimmen (Krug 2006). Für die vorliegende Arbeit wurden die Daten des mikrovaskulären Blutflusses ausgewertet, die mittels Laser-Doppler-Verfahren aufgezeichnet wurden. Der Laser wird nah am infraroten Bereich bei 820 nm mit einer Leistung von 30 mW betrieben und emittiert Licht einer spezifischen Wellenlänge. Diese Strahlung wird mittels der parallel zum Gewebe befestigten Sonde in das Gewebe eingestrahlt und an den ubiquitär vorkommenden Mitochondrien gestreut, so dass sich die Lichtquanten in alle Richtungen des Raumes innerhalb des Gewebes ausbreiten. Durch die Streuung im Raum entsteht immer ein Lichtvektor, der der Bewegungsrichtung eines Erythrozyten gleichgerichtet ist, so dass alle Erythrozytenbewegungen innerhalb eines Areal (z. B. in einem Kapillarnetzwerk) erfasst werden können. Der gleichgerichtete Vektor erzeugt mit dem Erythrozyten den maximalen Dopplershift, der als Frequenzverschiebung beschrieben werden kann (Krug 2007). Dieser Shift ist eine Veränderung der wahrgenommenen oder gemessenen Frequenz von Wellen jeder Art, während sich die Quelle und der Beobachter einander nähern oder voneinander entfernen, sich also relativ zueinander bewegen. Die Frequenzverschiebung des Laserlichts ist der Geschwindigkeit der Erythrozyten direkt proportional, und diese lässt sich nun aus dem in der Sonde detektierten Signal berechnen (Krug et al. 2002).

Neben dem im Frequenzspektrum verschobenen Licht wird außerdem ein viel größerer Anteil des Laserlichts mit den ursprünglichen Eigenschaften gemessen, das nicht an bewegten Erythrozyten eine Frequenzverschiebung erfahren hat, so dass hier eine Normierung, also eine Verhältnisbildung, zwischen den Intensitäten des Lichts mit einer veränderten Frequenz und mit der ursprünglichen Frequenz stattfinden kann. Dieser unveränderte Laserlichtanteil repräsentiert damit die Gewebeparameter, auf die das Lasersignal der bewegten Parameter normiert wird. Aus dem Produkt von Geschwindigkeit v_i und der Anzahl der Erythrozyten N_i dieser Geschwindigkeit summiert über alle Erythrozytengeschwindigkeiten, lässt sich der Blutfluss (Flow) der Mikrozirkulation im untersuchten Areal bestimmen (Krug 2006).

$$\sum_i v * N = Blutfluss$$

Der Blutfluss wird in arbitrary units [AU] bestimmt und ist mit dem gemessenen Partikelvolumenstrom (Anzahl der bewegten Teilchen \times Hz Dopplershift) gleichzusetzen. Die Bestimmung der Gewebsdurchblutung erfolgt sowohl an den terminalen Arteriolen, den Kapillaren und den Venolen, als auch an dem superfiziellen, dermalen Plexus (Krug 2006).

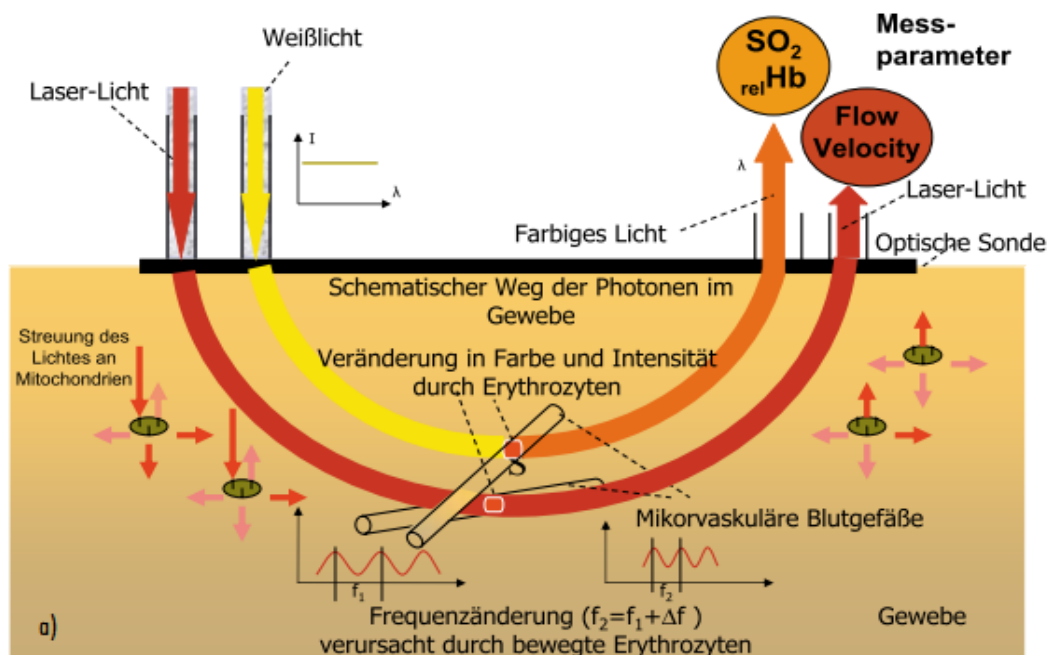


Abbildung 4: Lichtausbreitung im Gewebe mit spektrometrischer Oxygenierungs- sowie relativer Hämoglobinbestimmung mittels Weißlicht und Bestimmung des Blutflusses aus der Doppler-Messung bewegter Erythrozyten. In die Auswertung gingen allerdings nur die Daten aus der Flow-Messung ein (aus Krug 2006).

Die Möglichkeiten zum Einsatz des O2C sind dank der nichtinvasiven Messroutine, der einfachen Handhabung sowie der guten Reproduzierbarkeit mannigfaltig. So kann dieses technische Gerät in der Diagnostik verschiedener Krankheitsbilder, wie zum Beispiel der pAVK (Harrison et al. 1996), in der Therapieüberwachung ischämischer Wunden (Beckert et al. 2004), im Rahmen von Organtransplantationen (Fechner et al. 2009) oder im Bereich der wissenschaftlichen Forschung (Israel et al. 2011) zum Einsatz kommen.

4.2.3. TFM (Task Force® Monitor)

Der Task Force® Monitor, der von der CNSystems Medizintechnik AG aus Graz entwickelt wurde, ist ein modernes, nichtinvasives Diagnosesystem zur Erfassung zentraler Herz-Kreislauf-Parameter. Von allen an der Studie beteiligten Personen wurden während der 33-minütigen Untersuchung kontinuierlich Daten aufgezeichnet, die ein hochauflösendes 6-Kanal-EKG und eine Beat-to-Beat-Blutdruckmessung enthielten. Das EKG, das jeweils die drei Ableitungen nach Eindhoven und Goldberger enthält, wurde durch vier Spotelektroden mit einem Signal von 1000 Hz abgetastet. Bei der Beat-to-Beat Blutdruckmessung wurde mit der zum System gehörenden Flying-V-Manschette eine kontinuierliche Messung am Zeige- oder Mittelfinger einer Hand durchgeführt. Dieses Verfahren beruht auf der "vascular unloading technique" (Penaz et al. 1976), die mittels Durchleuchtung den Blutfluss ermittelt. Aufgrund der Komprimierung durch die Fingermanschette wird der Blutfluss unabhängig von den Blutdruckoszillationen gemessen, da so der von außen aufgebrachte Druck die Wandspannung der Gefäße konstant hält und der errechnete Flow mit einer klassischen oszillometrischen Blutdruckmessung verglichen werden kann (Fortin et al. 2006).

4.3. Ablauf der Untersuchungen

Zu Beginn der Untersuchung wurden der rechte Arm in einer dafür vorgesehenen Armschiene ruhiggestellt und die Studienteilnehmer aufgefordert, in einer liegenden Position zehn Minuten zu entspannen. Eine Laser-Doppler-Sonde des O2C wurde auf der volaren, rechten Unterarmseite durch ein original ausgeliefertes, doppelseitig anheftendes Band befestigt, um eine Artefaktentstehung aufgrund eines variierenden Befestigungsdrucks oder einer Spontanbewegung zu minimieren, während eine manuell zu bedienende Blutdruckmanschette zwei Zentimeter proximal der Ellenbeuge platziert wurde. Vor, während und kurz nach der Untersuchung wurde mittels eines digitalen Hautthermometers (Sanitas SFT 41, Hans Dinslage GmbH, Deutschland) die Temperatur nahe der aufgeklebten Lasersonde ermittelt und notiert. Blutdruck, Herz- und Atemfrequenz sowie Herzminutenvolumen und weitere Herz-Kreislauf-Parameter wurden kontinuierlich während der gesamten Untersuchungszeit durch den CNSystems Task Force® Monitor aufgezeichnet. Nach der initialen Ruhephase von 10 Minuten wurde die Mikrozirkulation für insgesamt 33 Minuten im Areal der Lasersonde aufgezeichnet. Hierbei wurde in den ersten 15 Minuten ein stabiles Ruhedurchblutungspotential bestimmt. Daraufhin wurde in einem

Provokationsversuch durch das manuelle Aufpumpen der Blutdruckmanschette auf etwa 30 mmHg über dem systolischen Blutdruckwert eine Ischämie im distalen Bereich des Versorgungsgebietes der Arteria brachialis erzeugt. Nach drei Minuten der Minderperfusion wurden der anliegende Druck rasch gelöst und in den sich anschließenden 15 Minuten die hyperämische Antwort kontinuierlich aufgezeichnet.

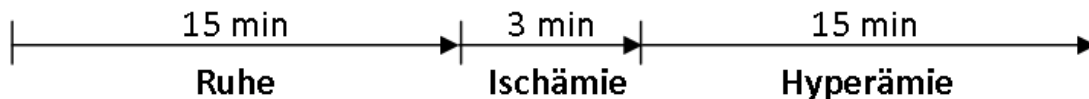


Abbildung 5: Zeitliche Abfolge und einzelne Phasen der Untersuchung der Mikrozirkulation.

4.4. Analyse des Perfusionssignals

4.4.1. PORH-Test

Die Regulation der kutanen Durchblutung lässt sich anhand von Provokationsmanövern untersuchen, die nach suprasystolischer Stauung eine Ischämie in den distalen Partien erzeugen. Nachdem die Blutdruckmanschette angelegt wird und die Stauung beginnt, kommt es in den nicht mehr ausreichend perfundierten Arealen der Hautgefäße zu einem Überschuss an CO₂ und Stoffwechselendprodukten sowie zu einem Nähr- und Sauerstoffmangel. Nach anschließendem Lösen der Stauung der Blutdruckmanschette folgt eine reaktive Hyperämie in den ischämischen Arealen, die der Sauerstoffschuld entgegen wirken soll. Diese wird durch verschiedene körpereigene Mechanismen, wie dem vegetativen Nervensystem oder dem Endothel, reguliert, die in der Spektralanalyse noch genauer untersucht werden sollen. Durch Analyse des Verlaufs und der Eigenschaften der Perfusionsskurve der postischämischen Phase lässt sich die funktionelle Integrität der Perfusionsregulation beurteilen.

Durch die Laser-Doppler-Sonde wird über die Zeit kontinuierlich ein Flow in der Einheit "perfusion arbitrary units" gemessen, der sich aus dem Produkt aus "blood flow velocity" und der Anzahl von sich bewegendenden roten Blutkörperchen im untersuchten Areal errechnet (siehe Kapitel 4.2.2). Durch das Entstehen einer charakteristischen Kurve (siehe Abbildung 6)

können bestimmte Parameter definiert werden, die das Verhalten der reaktiven Hyperämie beschreiben und in Form des PORH-Tests (post-occlusive reactive hyperemia-test) verwendet werden (del Guercio et al. 1986, Israel et al. 2011). Zu Beginn wird während der Ruhephase ein Basisniveau der Mikroperfusion (*Baseline Flow in [PU]*) bestimmt, was ein relatives Maß der Durchblutung im untersuchten Areal darstellt. Die der Okklusion folgende Hyperämie kann vereinfacht durch einen raschen Anstieg (*Slope in [PU/s]*) und einer sich dem *Baseline Flow*-Niveau wieder asymptotisch annähernden Kurve beschrieben werden. Der erreichte Maximalwert wird als *PORH Peak [PU]* bezeichnet, und die zwischen Öffnung der Blutdruckmanschette und Erreichen des *PORH Peak* vergangene Zeit ist als *Time to Peak (TP in [s])* definiert.

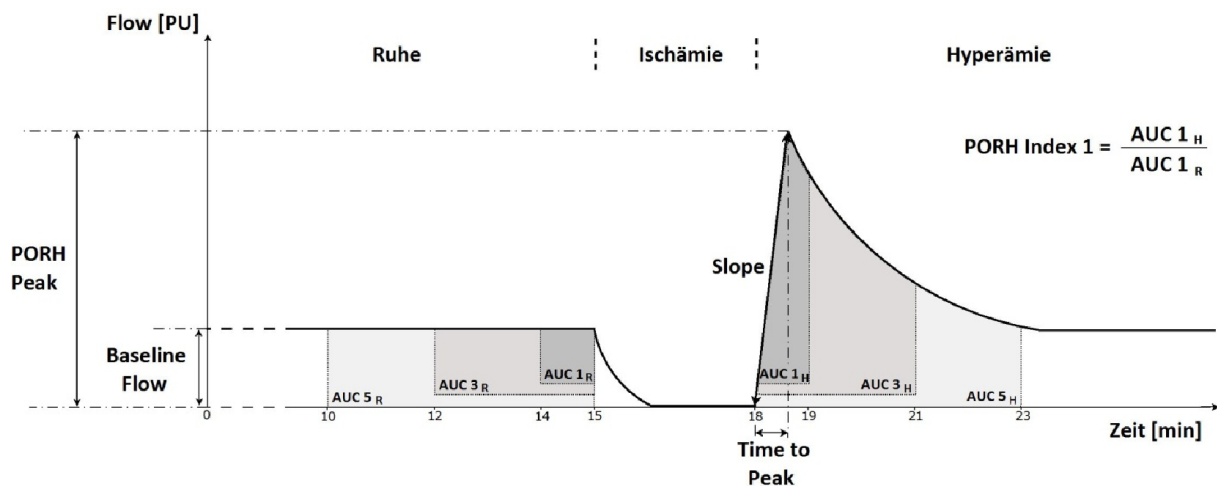


Abbildung 6 zeigt den Untersuchungsablauf mit den einzelnen PORH-Parametern vor (Ruhe) und nach Kompression (Hyperämie) der *A. brachialis*.

Weiterhin werden die drei Indices *PORH Index 1; 3* und *5* definiert als Quotienten aus den Integralen, die sich aus 1, 3 oder 5 Minuten (*AUC 1H, 3H, 5H*) Hyperämie durch die entsprechende Zeit im Ruhezustand (*AUC 1R, 3R, 5R*) vor der Okklusion ergeben.

$$\text{PORH Index 1} = \frac{\text{AUC 1H}}{\text{AUC 1R}} ; \quad \text{PORH Index 3} = \frac{\text{AUC 3H}}{\text{AUC 3R}} ; \quad \text{PORH Index 5} = \frac{\text{AUC 5H}}{\text{AUC 5R}}$$

Die Parameter wurden in der vorliegenden Arbeit mithilfe der Programme Microsoft Office 2003 sowie Matlab R2007a aus dem von dem O2C-erstellten Datensatz berechnet und in eine SPSS-Tabelle übertragen.

Alle errechneten Parameter wurden zusätzlich auf den systolischen arteriellen Blutdruck bezogen normalisiert, da krankheitsbedingt ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen besteht und dies einen Einfluss auf die durch das O2C ermittelten Werte besitzt (O'Leary 1991). Ein Zusammenhang zwischen Alkoholabhängigkeit und endothelialer Dysfunktion wurde bei Patienten bereits beschrieben, die nach einer dreimonatigen Abstinenz untersucht wurden und im PORH-Test eine verminderte Flow-mediated Dilatation aufwiesen (Maiorano et al. 1999).

4.4.2. Spektralanalyse

Das kardiovaskuläre System wird durch verschiedene Kontrollmechanismen reguliert, die durch rhythmische Aktivitäten charakterisiert sind (Hyndman et al. 1971). So fluktuiert das Blutflusssignal um ein Basisniveau in Form von Oszillationen (Hoffmann et al. 1990, Salerud et al. 1983), was auch als Flowmotion bezeichnet werden kann (Aalkjaer et al. 2011). Diese Schwingung ist ein dynamisches System, das zwischen zwei oder mehreren Zuständen in mehr oder minder regelmäßiger Form hin und her wechselt und aus verschiedenen Signalen mit unterschiedlichen Frequenzbereichen entsteht. Um die physiologischen Regelkreise dieses Systems, die Einfluss auf das Perfusions-Signal besitzen, näher zu untersuchen, stellt die Spektralanalyse ein geeignetes Werkzeug dar (Stefanovska et al. 1999).

Das Herz-Kreislauf-System besteht aus verschiedenen Komponenten, die in den Frequenzbändern der mikrovaskulären Blutperfusion jeweils ein Äquivalent besitzen. Das Herz stellt als Pumpe und Druckerzeuger den Antrieb des Systems dar (*Cardiac Activity*), während das Gefäßsystem durch Einstellung des Querschnitts durch die Gefäßwandmuskulatur einen kontinuierlichen Fluss des Blutes gewährleistet (*Vascular Myogenic Activity*) und in Form von rhythmischen Kontraktionen Vasomotion, also eine rhythmische Schwingung des Gefäßtonus, erzeugen kann. Ein dynamischer Widerstand wird durch die Lunge in Abhängigkeit des Euler-Liljestrand-Mechanismus in das System eingebaut (*Respiratory Activity*). Weiterhin konnten das sympathische Nervensystem (*Sympathetic Activity*), das bei verminderter Aktivität eine Vasodilatation generiert und mit dem

Barorezeptorreflex in das System eingreift, und das Endothel (*Endothelial Activity*) an sich, das durch verschiedene auto- und parakrine Marker die Homöostase der Mikrozirkulation reguliert, als Einflussfaktoren ermittelt werden. Der periphere Flow ist strikt abhängig von den Systemen, die den Widerstand der Gefäßwand regulieren. Die spontane rhythmische Aktivität dieser Systeme bewirkt die stetige Gefäßkaliberschwankung und eine damit verbundene wellenförmige Durchblutung der endständigen Gefäße, bekannt als Flowmotion (Stefanovska und Krošelj 1997).

Frequenzband	Frequenz [Hz]
Endothelial Activity	0,009 – 0,02
Sympathetic Activity	0,02 – 0,06
Vascular Myogenic Activity	0,06 – 0,2
Respiratory Activity	0,2 – 0,6
Cardiac Activity	0,6 – 1,6

Tabelle 5: Die verschiedenen Frequenzbereiche aus der Spektralanalyse des oszillierenden Perfusionssignals werden einem mikrozirkulationsbeeinflussenden System zugeordnet.

Wie in verschiedenen anderen Studien (Azman-Juvan et al. 2008, Rossi et al. 2008, Stefanovska et al. 1999) wurden die fünf Frequenzbereiche der Endothelialen, Sympathischen, Vaskulär-myogenen, Respiratorischen und Kardialen Aktivität (siehe Tabelle 6) untersucht. Dafür wurde ein Zeitraum von 6 Minuten in der Ruhephase und den ersten 6 Minuten der Hyperämie herangezogen. Durch eine Fast-Fourier-Transformation wurde das oszillierende Signal in Schwingungen bzw. Sinusfunktionen unterschiedlicher Frequenzen und Amplituden zerlegt. Bei dieser mathematischen Berechnung kann aus der Summe der einzelnen, zerlegten Frequenzen das ursprüngliche Signal wiedergewonnen werden (Cooley und Tukey 1965). Die FFT entstand als Modifikation der diskreten Fourier-Transformation und findet heute breite Anwendung in den Gebieten der Optik, der Wahrscheinlichkeitstheorie oder der Quantenphysik (Bringham 1997).

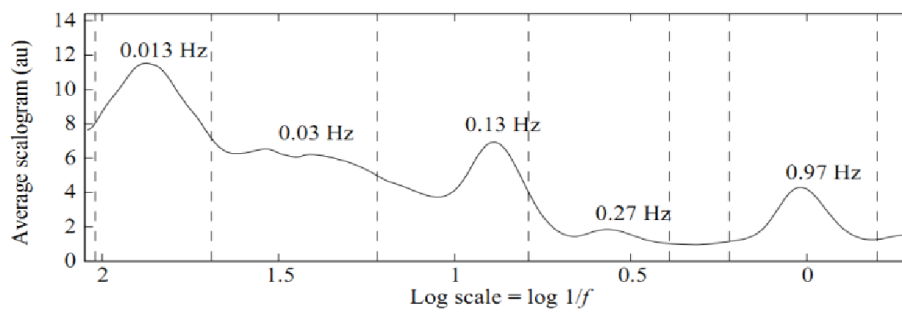


Abbildung 7: Peaks nach der Fast-Fourier-Transformation des Flowsignals, die frequenzabhängig den beeinflussenden Systemen zugeordnet werden, siehe Tabelle 6 (aus Bracic und Stefanovska 1998).

4.4.3. Segmentationsanalyse

Verschiedene Publikationen beschäftigten sich bisher mit einer Analyse des Blutperfusionssignals bei Krankheiten wie pAVK (Rossi et al. 2005), renaler Hypertonie (Rossi et al. 2006) und Schizophrenie (Israel et al. 2011). Hierbei wurde entweder die Zeit- (PORH-Test) oder die Frequenzebene (Spektralanalyse) näher betrachtet. Eine weitere Möglichkeit besteht in der Auswertung des dynamischen, zeitabhängigen Verhaltens der Frequenzdomäne im postischämischen Intervall. Dabei werden zusätzliche Informationen bezüglich des Charakters der Hyperämie gewonnen. Nach Beendigung der Ischämiephase wird eine Zeit-Frequenz-Analyse für ein bestimmtes Zeitfenster in einer definierten Auflösung und Länge durchgeführt. Nach einem bestimmten Versatz (Shift), der noch im Zeitfenster der vorherigen Analyse liegen kann, wird dann eine erneute Zeit-Frequenz-Analyse berechnet, welche die gleiche Auflösung besitzt. Dieser Vorgang wird anschließend so oft wiederholt, bis das Signal der Hyperämiephase vollständig ausgewertet wurde (siehe Abbildung 8). Die so entstandene Abfolge an Analysen wurde dann hinsichtlich eventueller Unterschiede im Spektrum zu unterschiedlichen Zeitpunkten innerhalb des postischämischen Intervalls untersucht. Um eine optimale Auflösung zu finden, enthielt die Segmentationsanalyse verschiedene Fenstergrößen (Window Sizes) und Verschiebungen (Shift). In einem letzten Arbeitsschritt wurden dann die Ergebnisse der Segmentationsanalyse der einzelnen Intervalle mit den Ergebnissen der Frequenzanalyse über den gesamten sechsminütigen postischämischen Zeitraum verglichen.

Beispielsweise ergab die Spektralanalyse bei einer Untersuchung von Patienten mit einer akuten paranoiden Schizophrenie Veränderungen im respiratorischen und sympathischen Frequenzband der Akutpatienten (Israel et al. 2011). Diese Daten wurden nun in einer

zusätzlichen Segmentationsanalyse (Length: 2048 Samples; Shift: 128/256 Samples) ausgewertet (Seeck et al. 2011). Hierbei konnten nicht nur signifikante Veränderungen in den schon erwähnten Frequenzbereichen, sondern außerdem im dynamischen Verhalten der Endothelialen, Kardialen und Vaskulär-myogenen Aktivität beschrieben werden. Es existieren also Vorteile in Bezug auf die Spektralanalyse, die im Vergleich zur Segmentationsanalyse zu statisch agiert und die wichtige dynamische Verhaltensebene nicht bzw. unzureichend darstellt.

In der vorliegenden Arbeit wurden das Signal der Hyperämiephase in Zeitsegmente von 100 Sekunden sowie einem Zeitversatz von sechs Sekunden eingeteilt und schließlich die Funktionen der fünf beschriebenen Frequenzbereiche für jedes Segment extrahiert.

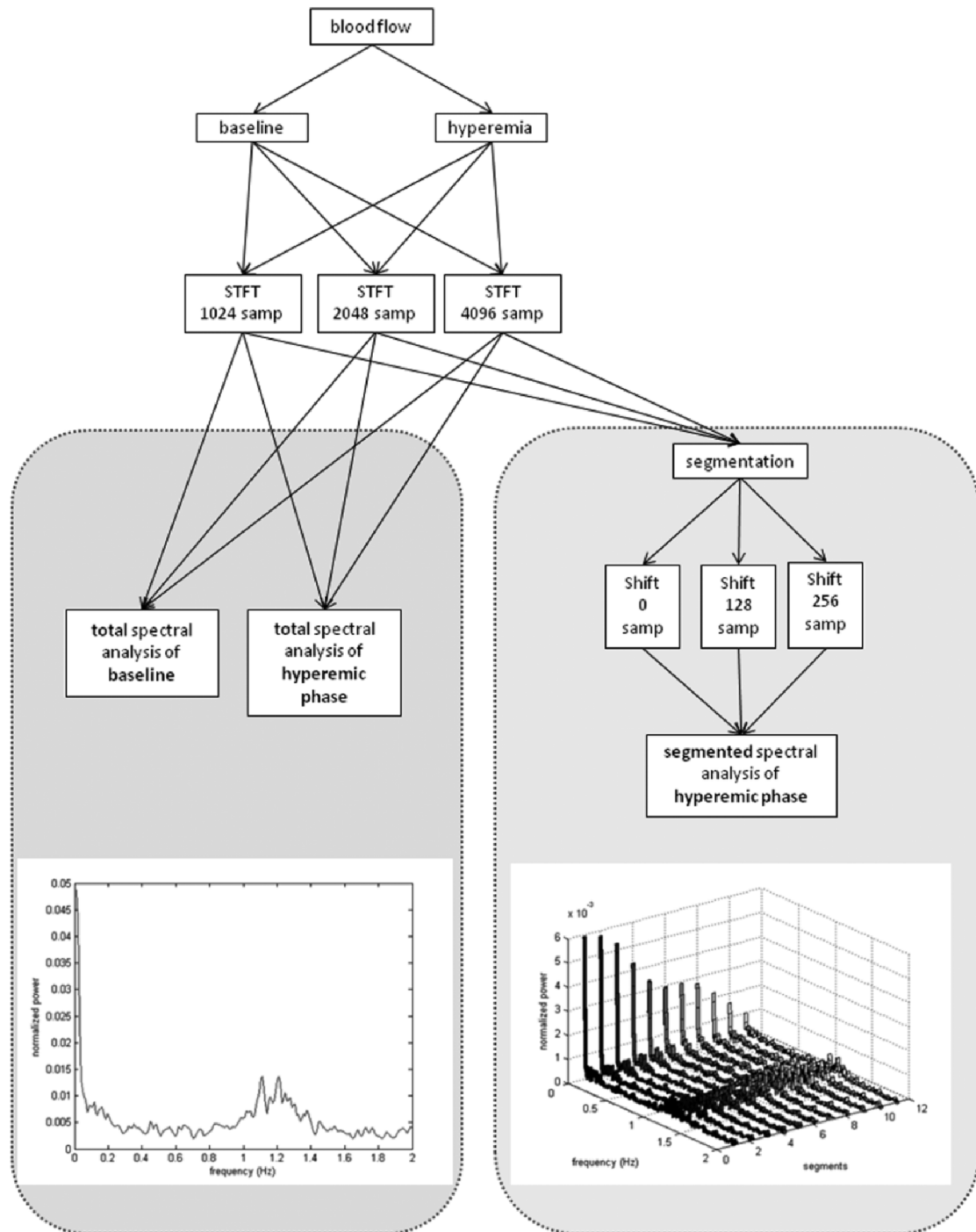


Abbildung 8: Schema des Auswertungsprozesses. Links die traditionelle Spektralanalyse über die gesamte Signallänge (Window Length: 4096 Samples). Rechts die segmentierte Spektralanalyse nach STFT (Window Length: 4096 Samples für jedes temporäre Segment bei einem Shift: 256 Samples) aus (Seeck et al. 2011).

4.5. Statistische Analyse

Die für die vorliegende Arbeit erhobene Studie zur Untersuchung der endothelialen Dysfunktion im AES beinhaltete drei verschiedene Analysen (PORH-Test, Spektralanalyse und Segmentationsanalyse), die aus den Daten der Patienten im AES an zwei Untersuchungszeitpunkten (U1 und U2) erhoben und mit denen von gesunden, im Alter und Rauchverhalten gematchten Kontrollpersonen verglichen und statistisch ausgewertet wurden. Die Erhebung und Auswertung erfolgte mit Microsoft Excel 2003 und Matlab R2007a, die weitere statistische Analyse mit SPSS 17.0 für Windows.

Für die vorliegende Arbeit wurden zunächst alle Parameter auf Normalverteilung mit Hilfe des Kolmogorow-Smirnow-Tests untersucht, der die Übereinstimmung zweier Wahrscheinlichkeitsverteilungen prüft. Um den Einfluss der Schwere des AES auf die gemessenen und berechneten Werte abschätzen zu können, wurde eine Korrelation aller Parameter mit dem Banger-Score und der AWS-Skala mit Hilfe des Pearsons Korrelations-Koeffizienten erstellt.

Für die eigentliche Auswertung der Mikrozirkulation, die mittels Induktion einer reaktiven Hyperämie im PORH-Test quantifiziert werden konnte, wurde die multivariate Varianzanalyse (MANOVA) zwischen Patienten und Kontrollpersonen angewendet. Diese kann genutzt werden, wenn Unterschiede zwischen Gruppen, die durch verschiedene Faktoren charakterisiert sind, global untersucht werden sollen. Sie trennt die gesamte Varianz in den aufgezeichneten Daten sowohl in die auf durch experimentelle Manipulation zurückzuführende Varianz, als auch in die auf Basis des Modells nicht zu erklärende Varianz, wie individuelle Unterschiede und Messfehler (Backhaus et al. 2011). Die zuerst erstellte MANOVA des PORH-Tests beinhaltete in dem Inter-Subjekt-Faktor "GRUPPE" folgende Parameter: *PORH Peak; Slope; Time to Peak; PORH Index 1, 3, 5*. Zur weiteren Berechnung wurde nun der Quotient aus jedem einzelnen Parameter und dem individuellen systolischen Blutdruck aus der Ruhephase der Untersuchung gebildet. Darauf schloss sich eine multivariate Analyse der Kovarianz (MANCOVA), die die sBP-normalisierten Parameter aus der ersten MANOVA enthielt und die gemessene Hauttemperatur als Kovariate hinzufügte, an. Folgend wurde nun für jeden dieser Parameter eine univariate ANCOVA ausgewertet, damit einzelne signifikante Unterschiede aus dem Globaleffekt heraus dargestellt werden konnten. Zusätzlich wurden die PORH-Parameter in gesonderten Berechnungen mit dem Pulse Pressure und der Herzfrequenz durch Division normalisiert und dann in zwei weitere

MANCOVAs einbezogen, um einen eventuell vorhandenen Einfluss dieser Herz-Kreislauf-Parameter auf die postischämische Perfusion nachzuweisen (Vuilleumier et al. 2002).

Zur Auswertung der Daten aus der Spektralanalyse wurde eine MANCOVA mit Messwertwiederholungen genutzt, wobei als Inter-Subjekt-Faktor "GRUPPE" die Patienten und Kontrollen und als Intra-Subjekt-Faktor "ZEIT" die Daten aus der sechsminütigen Hyperämie- und der Ruhephase eingesetzt wurden, die als Faktoren die Parameter *Kardiale*, *Respiratorische*, *Vaskulär-myogene*, *Sympathische* und *Endotheliale Aktivität* beinhalteten. Auch hier wurde die Hauttemperatur als Kovariate eingefügt. Anschließend wurden für jeden Parameter univariate ANCOVAs erstellt und für die deskriptive Statistik der gepaarte t-Test genutzt. Zudem wurde eine multivariate Varianzanalyse (MANCOVA) verwendet, um die Mittelwerte der Segmentationsanalyse der charakteristischen Frequenzen in der Hyperämiephase zu vergleichen, wobei als Inter-Subjekt-Faktor "GRUPPE" die Patienten und Kontrollen und als Kovariate die Hauttemperatur bestimmt wurden. Darauf folgend wurden univariate ANCOVAs für jeden einzelnen Parameter der Segmentationsanalyse berechnet.

Da eine Medikation mit Clomethiazol die Symptome des AES mildert und demzufolge ein Effekt auf die Datenerhebung nicht ausgeschlossen werden konnte, wurde in einer zweiten Untersuchung 24 Stunden nach Therapiebeginn die Mikrozirkulation der Patienten erneut bestimmt. Wiederum wurde zuerst eine MANCOVA mit dem Inter-Subjekt-Faktor "Medikation" berechnet, die die Parameter, analog zur Auswertung der Patienten versus Kontrollen-Analyse, *PORH Peak/sBP*; *Slope/sBP*; *Time to Peak/sBP*; *PORH Index 1/sBP*, *3/sBP* und *5/sBP* enthielt, wobei sich auch hier das Erstellen parameterspezifischer, univariater ANCOVAs anschloss. Als Zweites wurde eine MANCOVA mit Messwertwiederholungen genutzt, um den Inter-Subjekt-Faktor "Medikation" und den Intra-Subjekt-Faktor "Zeit" wiederum mit den Parametern *Kardiale*, *Respiratorische*, *Vaskulär-myogene*, *Sympathische* und *Endotheliale Aktivität* zu untersuchen. Als Drittes folgte eine zusätzliche MANCOVA, die ebenso die Mittelwerte der Segmentationsanalyse der charakteristischen Frequenzbereiche beinhaltete und den Inter-Subjekt-Faktor "MEDIKATION" und die Hauttemperatur als Kovariate definierte. Zum Schluss erfolgten weitere univariate Varianzanalysen (ANCOVAs) für die einzelnen Parameter der Daten aus der Segmentationsanalyse.

Alle berechneten MANCOVAs wurden mit der Bonferroni-Holm-Prozedur korrigiert, damit eine multiple Vergleichbarkeit gewährleistet und eine Alphafehler-Kumulierung minimiert wird. Als signifikant unterschiedlich wurde ein p-Wert kleiner als 0,05 definiert.

5. Ergebnisse

5.1. Ergebnisse vegetativer Parameter

Das AES zeichnet sich durch eine vegetative Entzugssymptomatik aus, deren Parameter zu beiden Untersuchungszeitpunkten durch den Task Force® Monitor aufgezeichnet wurden. Hier zeigte sich wie zu erwarten, dass Patienten zur Aufnahmeuntersuchung unter Ruhebedingungen im Vergleich zu den Kontrollen eine erhöhte Herzfrequenz ($HF_{\text{Pat}}=87,5 \text{ min}^{-1}$ vs. $HF_{\text{Kon}}=67,6 \text{ min}^{-1}$; $p < 0,001$) und eine Hypertonie ($RR_{\text{Pat}}=139/92 \text{ mmHg}$ vs. $RR_{\text{Kon}}=122/80 \text{ mmHg}$; $p < 0,001$) aufwiesen. Außerdem ergab sich ein erhöhter Pulse Pressure ($PP_{\text{Pat}}=47,4 \text{ mmHg}$ vs. $PP_{\text{Kon}}=41,7 \text{ mmHg}$; $p < 0,003$) sowie eine Hyperthermie der Hautoberfläche ($T_{\text{Pat}}=35,0 \text{ °C}$ vs. $T_{\text{Kon}}=32,2 \text{ °C}$; $p < 0,001$) im Vergleich zur Kontrollgruppe. Zum Zeitpunkt der Folgeuntersuchung trat zwischen der medizierten und der unmedizierten Untergruppe, abgesehen von der Herzfrequenz, kein signifikanter Unterschied auf, wobei im Verlauf des abklingenden Entzugssyndroms ein Trend in Richtung Kontrollwerte zu erkennen war. Ein Unterschied des totalen peripheren Widerstands ist bei keiner der verschiedenen Untergruppen aufgefallen.

	Aufnahmeuntersuchung			Follow-Up nach 24h		
Akutes AES	Kontrollen	Patienten	p	Mediziert	Unmediziert	p
Probanden	30	30		15	15	
Herzfrequenz [min^{-1}]	$67,6 \pm 11,0$	$87,5 \pm 11,8$	$<0,001$	$88,3 \pm 13,7$	$76,2 \pm 14,5$	$<0,027$
Systolischer RR [mmHg]	$122,0 \pm 10,8$	$139,4 \pm 15,5$	$<0,001$	$133,3 \pm 17,2$	$139 \pm 13,4$	n.s.
Diastolischer RR [mmHg]	$80,3 \pm 9,2$	$92 \pm 12,9$	$<0,001$	$89,7 \pm 12,9$	$92,7 \pm 11,4$	n.s.
Pulse Pressure [mmHg]	$41,7 \pm 6,6$	$47,4 \pm 8$	$<0,003$	$43,6 \pm 8,8$	$46,2 \pm 9,3$	n.s.
TPR [$\text{Pa} \times (\frac{\text{s}}{\text{m}^3})$]	$1488,4 \pm 430,7$	$1411,9 \pm 345,9$	n.s.	$1573,7 \pm 431,8$	$1447,7 \pm 517,9$	n.s.
Temperatur [°C]	$32,2 \pm 2,2$	$35 \pm 0,9$	$<0,001$	$34,7 \pm 1,1$	$34,9 \pm 0,9$	n.s.

Tabelle 6 zeigt die durch den Task Force® Monitor erhobenen Parameter der Kontroll- und Patientengruppe zum Aufnahmezeitpunkt sowie die Werte der zwei Patientenuntergruppen 24 Stunden nach der Erstuntersuchung. Auffällig waren die für das AES typisch erhöhten Werte der Herzfrequenz, des Blutdrucks, des Pulse Pressures und der Hauttemperatur. Am nächsten Tag schienen sich die Parameter der Follow-Up-Gruppen wieder denen der Kontrollgruppe anzunähern.

5.2. Ergebnisse psychometrischer Skalen

Die Schwere des akuten Alkoholentzugssyndroms kann anhand von verschiedenen psychometrischen Skalen quantifiziert und damit abgeschätzt werden. Die AWS-Skala, die sich aus einer vegetativ-somatischen und einer psychischen Unterskala zusammensetzt, wurde bei jedem Patienten zum Aufnahmezeitpunkt und zur Zweituntersuchung erhoben. Hierbei zeigten die Patienten zur Eingangsuntersuchung einen durchschnittlichen AWS-Score von 5, der im Mittel nach 24 Stunden zur Zweituntersuchung auf 2,4 absank.

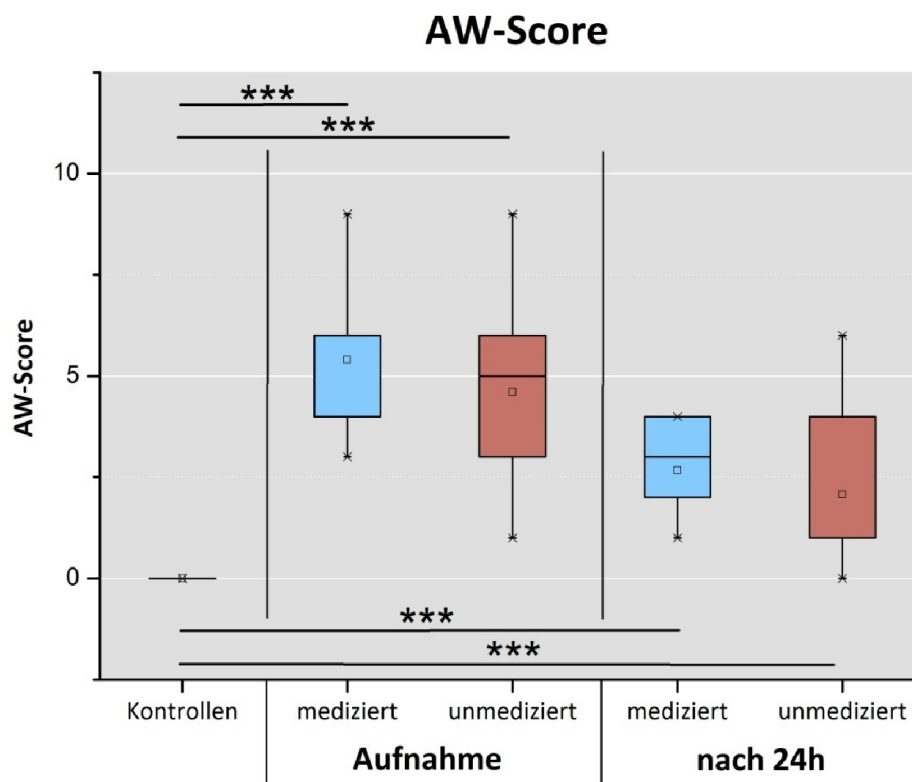


Abbildung 9: Die Ergebnisse des AWS-Scores wurden als Boxplots dargestellt, wobei die Patientengruppe zu beiden Zeitpunkten in die medizierte und die unmedizierte Subpopulation unterteilt wurde. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied aller Gruppen gegenüber der Kontrollgruppe. Die Untergruppen, die beide jeweils aus 15 Patienten bestanden, zeigten zum Aufnahmezeitpunkt und 24 Stunden später im Vergleich zueinander keine Signifikanz. Auffällig war jedoch die abfallende Tendenz der AES-Schwere nach 24 Stunden, die mit niedrigeren Mittelwerten des AWS-Scores einherging und als Ergebnis der klinischen Behandlung anzusehen war. In dieser und in allen folgenden Abbildungen zeigt die Unter- und Obergrenze der Box das 25te bzw. das 75te Perzentil, die horizontale Mittellinie den Median, □ den Mittelwert und × das 1te und das 99te Perzentil. * beschreibt $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$ und *** $p \leq 0,001$.

Parallel zum AWS-Score wurde außerdem der Banger-Score, der Münchner Alkoholismus Test und die Lübecker Alkoholentzugsrisiko-Skala erhoben. Der Banger-Score, der ähnlich wie die AWS-Skala den Schweregrad eines Alkoholentzugssyndroms abbildet, wies ähnliche Werte auf und zeigte nach 24 Stunden einen gleichmäßig, rückläufigen Trend. Im Mittel erzielten die Patienten zum Aufnahmezeitpunkt einen Banger-Score von 5,7, wobei 13 Patienten einen Wert von 3-5 und 17 Patienten einen Score von 6-10 erreichten. Eine Medikation fand unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse, der klinischen Untersuchung, Begleiterkrankungen, des psychiatrischen Befunds und der Erfahrung mit dem Patienten selbst statt, so dass insgesamt 15 Patienten Clomethiazol erhielten. Die Erhebung des LARS zeigte einen Mittelwert von 12,3, wobei 7 Patienten einen Wert von kleiner oder gleich 5 erreichten. 23 Patienten wiesen einen Wert von größer 5 auf, so dass bei diesen Personen mit einem schweren Entzugssyndrom zu rechnen war. Im MALT erreichten die Patienten im Mittel eine Punktzahl von 24,3. Patienten, die einen Score unterhalb von 11 erhielten, wurden nicht in diese Studie eingeschlossen.

	Aufnahme		Follow-Up nach 24h		
	Patienten		Mediziert	Unmediziert	p
AWS-Score	5 ± 1,7		2,7 ± 1,1	2,1 ± 1,8	n.s.
Banger-Score	5,7 ± 1,8		2,8 ± 1,3	2,5 ± 1,8	n.s.
MALT	24,3 ± 9,5		24,4 ± 9,4	24,2 ± 10,1	n.s.
LARS	12,3 ± 11,2		13,4 ± 8,3	11,2 ± 13,8	n.s.
Anzahl stat. Entgiftungen	5,8 ± 10,3		5,7 ± 6,8	5,9 ± 13,2	n.s.
Clomethiazol (mg nach 24h)			3596.8 ± 887.2		
Clomethiazol (mg total)			8358.4 ± 3864.5		
Laborwerte					
Kalium [3,3-4,5] (mmol/L)	3,6 ± 0,3		3,6 ± 0,3	3,6 ± 0,3	n.s.
ASAT [μmol/(L × s)]	1,8 ± 1,8		2,6 ± 2,4	1,1 ± 0,7	n.s.
ALAT [μmol/(L × s)]	1,5 ± 1,4		2,2 ± 1,7	1 ± 0,7	p ≤ 0.04
γ-GT [μmol/(L × s)]	4,8 ± 7,6		4 ± 4,9	5,5 ± 9,3	n.s.
Cholesterin (mmol/L)	5,6 ± 1,3		6,2 ± 1,1	5,1 ± 1,2	p ≤ 0.024

Tabelle 7: Ergebnisse der psychometrischen Skalen und der Laborwerte des Patientenkollektivs und deren Untergruppen zum Zeitpunkt der Zweituntersuchung.

5.3. Untersuchungsergebnisse des PORH-Tests

Der PORH-Test ermöglicht eine Analyse der postischämischen Antwort nach Wiedereröffnung der Blutdruckmanschette und lässt Schlussfolgerungen über die aktuell vorliegenden Verhältnisse der Mikrozirkulation zu. Die Auswertung der Ergebnisse dieses Verfahrens erfolgte in zwei Schritten. Zunächst wurden die in der Aufnahmeuntersuchung erhobenen Daten aller 30 Patienten mit denen von 30 gematchten Kontrollpersonen verglichen. In einer zweiten, gesonderten Analyse wurde die Folgeuntersuchung 24 Stunden später genauer betrachtet und die 30 Patienten in zwei gleich starke Gruppen unterteilt, deren Unterscheidungskriterium eine Therapie mit Clomethiazol war. Zuerst wurde, um auf einen vorhandenen, globalen Effekt in den PORH-Daten zu prüfen, eine multivariate Varianzanalyse der Mikrozirkulation (MANOVA) durchgeführt, die bis auf *Baseline* alle in Tabelle 9 aufgeführten PORH-Parameter beinhaltete. Hier zeigte sich ein signifikanter Globaleffekt für den Inter-Subjekt-Faktor "GRUPPE" (Patienten vs. Kontrollen zum Aufnahmezeitpunkt) für alle Parameter [$F(6,00) = 2,66$; $p < 0,025$]. Im Anschluss wurde für jeden Parameter eine univariate Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt, deren errechnete Signifikanzen neben den Mittelwerten und Standardabweichungen in Tabelle 9 dargestellt sind. Auffällig waren die bei den Patienten verkürzte Time to Peak ($TP_{\text{Pat}} = 8,2 \text{ s}$ vs. $TP_{\text{Kon}} = 10,1 \text{ s}$; $p < 0,003$) und ein erhöhter PORH-Peak ($\text{Peak}_{\text{Pat}} = 198,5 \text{ PU}$ vs. $\text{Peak}_{\text{Kon}} = 146,5 \text{ PU}$; $p < 0,003$) bei einer insgesamt verminderten Hyperämieantwort in der ersten Minute ($\text{Index } 1_{\text{Pat}} = 2,64$ vs. $\text{Index } 1_{\text{Kon}} = 3,4$; $p < 0,003$) und einer erhöhten basalen Ruhedurchblutung.

	Aufnahmeuntersuchung			Follow-Up		
PORH-Test	Kontrollen	Kontrollen	p	Mediziert	Unmediziert	p
Probanden	30	30		15	15	
Baseline [PU]	25,7 ± 14,9	42,2 ± 32,3	<0,014	27,5 ± 20,7	32,0 ± 27,0	n.s.
PORH-Peak [PU]	146,5 ± 44,8	198,5 ± 82,6	<0,004	145,7 ± 83,7	175,1 ± 80,6	n.s.
Time to Peak [s]	10,1 ± 3,68	8,20 ± 3,63	<0,043	9,50 ± 4,20	7,80 ± 2,90	n.s.
Slope [$\frac{\text{PU}}{\text{s}}$]	16,8 ± 9,28	29,3 ± 20,75	<0,004	18,9 ± 15,1	25,6 ± 16,4	n.s.
PORH Index 1	3,40 ± 1,63	2,64 ± 1,16	<0,04	3,08 ± 1,71	3,06 ± 1,38	n.s.
PORH Index 3	2,19 ± 0,95	1,82 ± 0,67	n.s.	1,97 ± 0,79	1,93 ± 0,65	n.s.
PORH Index 5	1,83 ± 0,72	1,57 ± 0,52	n.s.	1,70 ± 0,61	1,63 ± 0,47	n.s.

Tabelle 8: Ergebnisse des PORH-Tests zur Aufnahme (U1) und der Folgeuntersuchung (U2) nach 24 h.

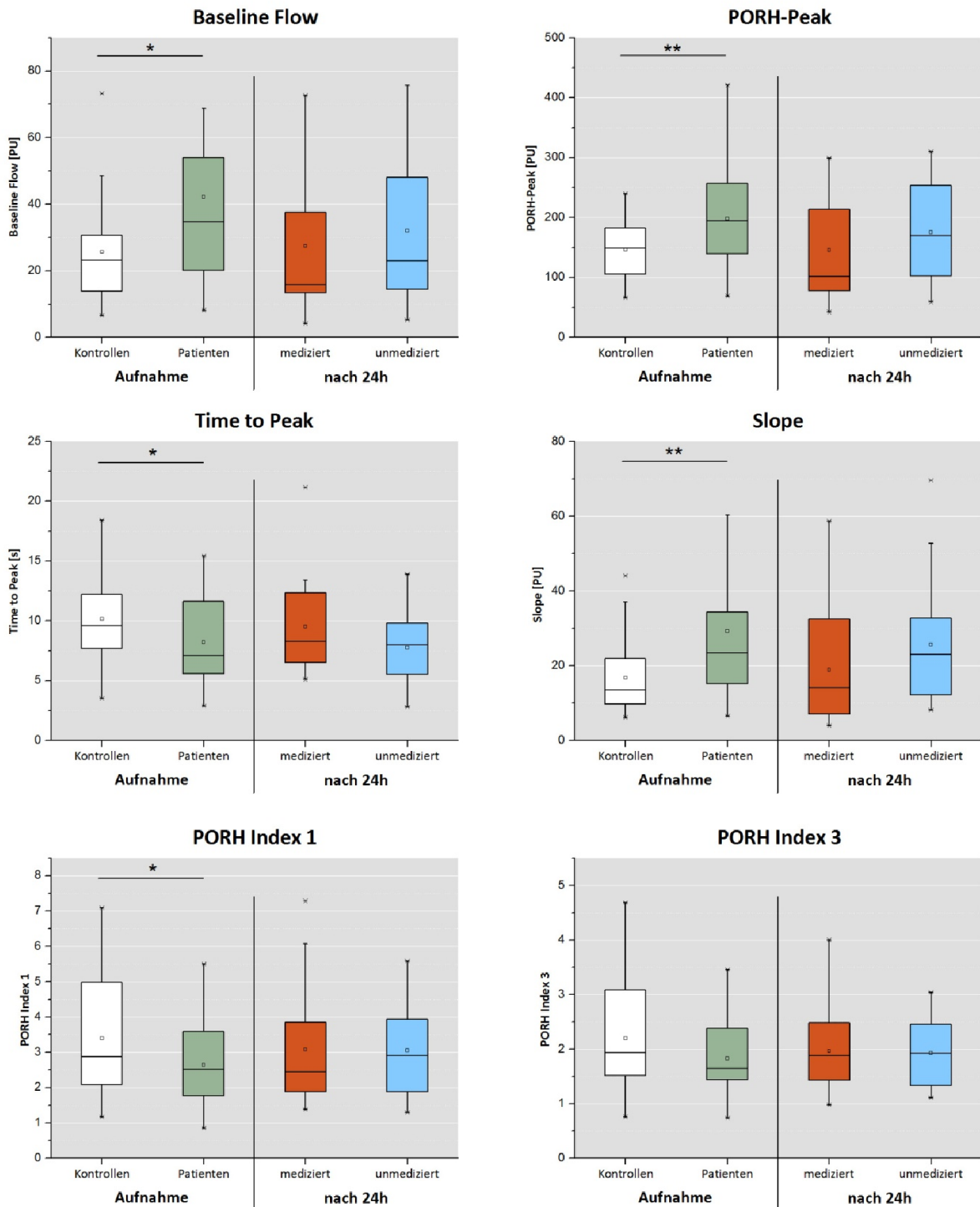


Abbildung 10 stellt die Ergebnisse des PORH-Tests der Aufnahme- und der Folgeuntersuchung nach 24 h in Form von Boxplots dar. Eine gematchte Kontrollgruppe (weiß) wurde mit der Patientengruppe (grün) verglichen, die wiederum 24 h später in eine medizierte (rot) und eine unmedizierte (blau) Subpopulation unterteilt wurde. Wie durch die erhöhte Hauttemperatur zu erwarten, war die Hautdurchblutung (Baseline Flow) bei den Patienten verstärkt. Der PORH-Peak und der Slope zeigten sich erhöht, während die TP und der PORH-Index 1 vermindert waren. Dies weist auf eine verringerte hyperämische Antwort im AES hin. Die Follow-Up-Gruppen zeigten keine Auffälligkeiten.

Da die kutane Mikrozirkulation von verschiedensten Einflussfaktoren abhängig ist und im AES verschiedene Herz-Kreislauf-Parameter eine signifikante Veränderung aufweisen, wurden die PORH-Parameter jeweils durch Division mit dem systolischen Blutdruck, der Herzfrequenz und dem Pulse Pressure (Differenz aus dem systolischen und dem diastolischen Blutdruck) normalisiert. Hierdurch sollte ein etwaiger Einfluss dieser physiologischen Stellgrößen minimiert werden (siehe Tabelle 10).

Die Daten aus der Aufnahmeuntersuchung zeigten, nachdem die PORH-Parameter zuerst mit dem systolischen Blutdruck normalisiert wurden, in einer zweiten multivariaten Varianzanalyse der Hautdurchblutung einen signifikanten Globaleffekt für den Inter-Subjekt-Faktor "GRUPPE" (Patienten vs. Kontrollen zum Aufnahmezeitpunkt) für alle Parameter (*PORH-Peak/sBP*, *Slope/sBP*, *Time to Peak/sBP*, *PORH Index 1/sBP*, *PORH Index 3/sBP*, *PORH Index 5/sBP*) mit $[F(6,53) = 3,41; p < 0,006]$. Das Modell blieb auch nach Einbeziehung der Hauttemperatur als Kovariate signifikant $[F(6,52) = 2,67; p < 0,025]$. Zur genaueren Analyse, und um den Einfluss der einzelnen Parameter näher zu beschreiben, wurden auch hier für jeden PORH-Wert einzelne Follow-Up univariate ANCOVAs berechnet, die für *Time to Peak/sBP* ($F = 7,3; p < 0,009$), *Slope/sBP* ($F = 4,86; p < 0,035$), *PORH-Peak/sBP* ($F = 4,3; p < 0,04$), *PORH Index 1/sBP* ($F = 7,7; p < 0,007$), *PORH Index 3/sBP* ($F = 6,8; p < 0,011$) und *PORH Index 5/sBP* ($F = 6,5; p < 0,00$) einen signifikanten Effekt nachwiesen.

Zudem wurden zwei weitere MANCOVAs unter Einbeziehung der Hauttemperatur als Kovariate zur Aufnahmeuntersuchung ausgewertet, die aus den mit der Herzfrequenz und dem Pulse Pressure normalisierten PORH-Parametern berechnet wurden. Hier zeigte die multivariate Varianzanalyse für den Inter-Subjekt-Faktor "GRUPPE" (Patienten vs. Kontrollen zum Aufnahmezeitpunkt) bei den Parametern, die mit dem Ruhepuls normalisiert wurden, einen ebenso signifikanten Effekt mit $[F(6,52) = 2,35; p < 0,04]$ wie bei den Parametern, die mit dem Pulse Pressure normalisiert wurden, mit $[F(6,52) = 2,4; p < 0,04]$. Folgend wurden auch hier einzelne univariate Varianzanalysen zu jedem PORH-Parameter durchgeführt, wobei gleichartige Muster, wie sie bei den mit dem systolischen Blutdruck oder den nicht normalisierten Parametern beschrieben wurden, auftraten. Alle untersuchten Parameter wiesen hier im Vergleich zu den ANCOVAs der sBP-normalisierten Parameter einen signifikanten, aber geringfügig schwächeren Unterschied auf, so dass eine eher geringe Beeinflussung der Mikrozirkulation durch HF oder PP im AES angenommen werden kann. Einzig *PORH-Peak* zeigte bei beiden Analysen keinen signifikanten Effekt.

	Aufnahmeuntersuchung			Follow-Up		
PORH-Test (Syst. RR norm.)	Kontrollen	Kontrollen	p	Mediziert	Unmediziert	p
Baseline $\left[\frac{\text{PU}}{\text{mmHg}}\right]$	0,21 ± 0,12	0,31 ± 0,24	n.s.	0,21 ± 0,16	0,24 ± 0,19	n.s.
PORH-Peak $\left[\frac{\text{PU}}{\text{mmHg}}\right]$	1,21 ± 0,39	1,44 ± 0,61	<0,04	1,11 ± 0,65	1,26 ± 0,54	n.s.
Time to Peak $\left[\frac{\text{s}}{\text{mmHg}}\right]$	0,087 ± 0,034	0,060 ± 0,028	<0,009	0,073 ± 0,039	0,057 ± 0,022	n.s.
Slope $\left[\frac{\text{PU}}{\text{s} \times \text{mmHg}}\right]$	0,14 ± 0,073	0,21 ± 0,15	<0,035	0,15 ± 0,13	0,183 ± 0,110	n.s.
PORH Index 1 $\left[\frac{1}{\text{mmHg}}\right]$	0,029 ± 0,016	0,019 ± 0,008	<0,007	0,023 ± 0,012	0,022 ± 0,009	n.s.
PORH Index 3 $\left[\frac{1}{\text{mmHg}}\right]$	0,019 ± 0,010	0,013 ± 0,005	<0,011	0,015 ± 0,006	0,014 ± 0,004	n.s.
PORH Index 5 $\left[\frac{1}{\text{mmHg}}\right]$	0,015 ± 0,007	0,011 ± 0,004	<0,014	0,013 ± 0,005	0,012 ± 0,003	n.s.
PORH-Test (HF norm.)						
Baseline $\left[\frac{\text{PU}}{\text{min}}\right]$	0,38 ± 0,22	0,48 ± 0,37	<0,05	0,31 ± 0,24	0,42 ± 0,33	n.s.
PORH-Peak $\left[\frac{\text{PU}}{\text{min}}\right]$	2,24 ± 0,83	2,33 ± 1,04	n.s.	1,69 ± 0,95	2,42 ± 1,33	n.s.
Time to Peak $\left[\frac{\text{s}}{\text{min}}\right]$	0,16 ± 0,075	0,096 ± 0,050	<0,03	0,11 ± 0,036	0,11 ± 0,044	n.s.
Slope $\left[\frac{\text{PU}}{\text{s} \times \text{min}}\right]$	0,25 ± 0,16	0,35 ± 0,25	<0,04	0,22 ± 0,17	0,34 ± 0,22	n.s.
PORH Index 1 $\left[\frac{1}{\text{min}}\right]$	0,053 ± 0,032	0,032 ± 0,017	<0,007	0,037 ± 0,023	0,042 ± 0,021	n.s.
PORH Index 3 $\left[\frac{1}{\text{min}}\right]$	0,035 ± 0,019	0,022 ± 0,010	<0,01	0,023 ± 0,011	0,027 ± 0,011	n.s.
PORH Index 5 $\left[\frac{1}{\text{min}}\right]$	0,028 ± 0,015	0,018 ± 0,008	<0,02	0,020 ± 0,008	0,022 ± 0,008	n.s.
PORH-Test (PP norm.)						
Baseline $\left[\frac{\text{PU}}{\text{mmHg}}\right]$	0,63 ± 0,40	0,90 ± 0,62	<0,05	0,65 ± 0,50	0,71 ± 0,59	n.s.
PORH-Peak $\left[\frac{\text{PU}}{\text{mmHg}}\right]$	3,56 ± 1,12	4,32 ± 2,07	n.s.	3,39 ± 2,04	3,76 ± 1,47	n.s.
Time to Peak $\left[\frac{\text{s}}{\text{mmHg}}\right]$	0,25 ± 0,10	0,18 ± 0,081	<0,003	0,22 ± 0,12	0,18 ± 0,071	n.s.
Slope $\left[\frac{\text{PU}}{\text{s} \times \text{mmHg}}\right]$	0,40 ± 0,22	0,64 ± 0,46	<0,014	0,44 ± 0,38	0,56 ± 0,36	n.s.
PORH Index 1 $\left[\frac{1}{\text{mmHg}}\right]$	0,084 ± 0,045	0,056 ± 0,025	<0,004	0,070 ± 0,035	0,068 ± 0,030	n.s.
PORH Index 3 $\left[\frac{1}{\text{mmHg}}\right]$	0,055 ± 0,028	0,039 ± 0,015	<0,009	0,045 ± 0,018	0,043 ± 0,015	n.s.
PORH Index 5 $\left[\frac{1}{\text{mmHg}}\right]$	0,045 ± 0,022	0,034 ± 0,011	<0,011	0,039 ± 0,015	0,037 ± 0,011	n.s.

Tabelle 9: Die berechneten PORH-Parameter nach Normalisierung mit sBP, HF und PP zur Aufnahmeuntersuchung und zur Folgeuntersuchung nach 24 Stunden.

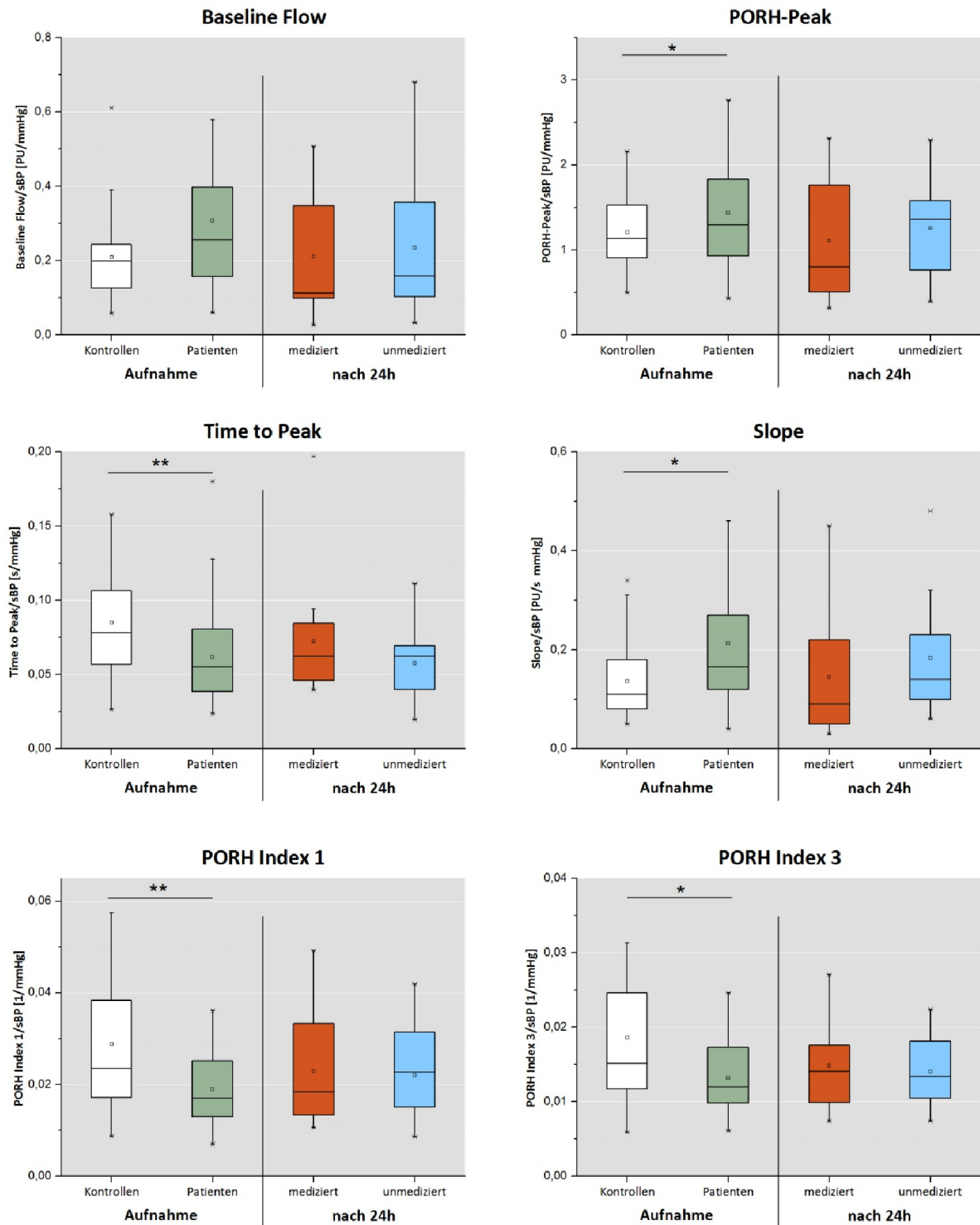


Abbildung 11 zeigt sechs Boxplots des PORH-Tests, die aus den Daten der sBP-normalisierten PORH-Parametern berechnet wurden. Signifikante Unterschiede konnten zwischen den Patienten (grün) und Kontrollen (weiß) bei PORH-Peak/sBP, Time to Peak/sBP, Slope/sBP, PORH Index 1/sBP und PORH Index 3/sBP nachgewiesen werden. Diese wiesen also den gleichen Globaleffekt wie die Ergebnisse aus den Rohdaten des ersten PORH-Tests auf und sprechen für eine verminderte Antwort der reaktiven Hyperämie.

Insgesamt kann nach Auswertung der Varianzanalysen der PORH-Daten aus der Aufnahmeuntersuchung, unter besonderer Berücksichtigung der Ergebnisse der sBP-normalisierten Parameter, festgestellt werden, dass Patienten im akuten Alkoholentzugssyndrom eine im Vergleich zu den Kontrollpersonen verminderte, induzierte Hyperämie im AES aufweisen. Sie kann als eine verkürzte, ineffizientere Antwort auf das Provokationsmanöver aufgefasst werden. Dies spiegelt sich in der verkürzten Zeit (*TP*) zum Erreichen des erhöhten Maximums (*PORH Peak*) wider, die mit einer Steigerung des Anstiegs (*Slope*) einhergeht. Gleichzeitig fällt die hyperämische Antwort, die sich als Perfusion über die Zeit nach 1, 3 und 5 Minuten betrachten lässt, allzeitig vermindert aus.

In einer zweiten multivariaten Varianzanalyse wurden die Daten der Follow-Up-Untersuchung betrachtet, die 24 Stunden nach der Eingangsuntersuchung durchgeführt wurde. Hier konnte unter Berücksichtigung aller PORH-Parameter (*PORH-Peak*, *Slope*, *Time to Peak*, *PORH Index 1*, *PORH Index 3* und *PORH Index 5*) kein signifikanter Effekt ($p=0,6$) zwischen medizierten und unmedizierten Patienten nachgewiesen werden. Auch nach Einbeziehung der Hauttemperatur als Kovariate und Normalisierung aller Parameter mit dem systolischen Blutdruck, Pulse Pressure oder Herzfrequenz verblieben alle Ergebnisse jenseits eines signifikanten Unterschieds.

5.4. Korrelationsanalyse der PORH-Daten mit den psychometrischen Skalen

Mittels einer Korrelationsanalyse nach Pearson wurde überprüft, inwiefern die Ausprägung des Alkoholentzugssyndroms des Patientenkollektivs, das durch den AWS-Score und den Banger-Score quantifiziert wurde, mit den Parametern des PORH-Tests zur ersten Untersuchung in einer bestimmten Funktion zusammenhängt. Hierbei zeigte sich, dass der *Slope* (Anstieg zum *PORH-Peak*) negativ mit dem AWS-Score ($r = -0,473$; $p < 0,008$) und dem Banger-Score ($r = -0,475$; $p < 0,008$) korreliert (siehe Tabelle 11 und Abbildung 12).

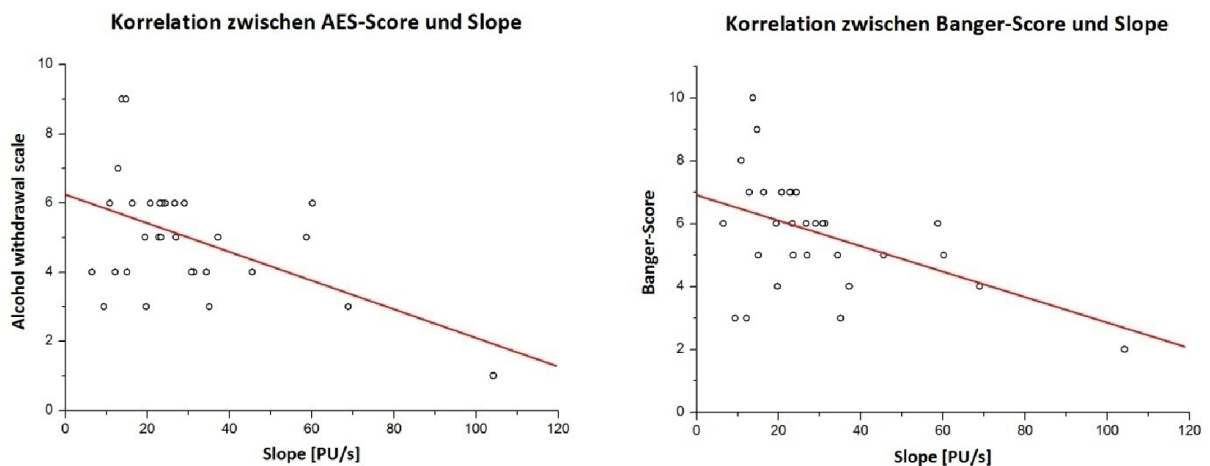


Abbildung 12 zeigt den Slope der einzelnen Patienten in Abhängigkeit der psychometrischen Skalen in einem Punktdiagramm, zusammen mit jeweils einer roten Trendlinie für die Korrelation zum AWS-Score [$f(x) = -0,0388x + 6,134$] und den Banger-Score [$f(x) = -0,0409x + 6,8626$].

Weiterhin korrelierte der Parameter *Time to Peak* positiv mit der Höhe des AWS-Scores ($r=0,437$; $p < 0,016$) und des Banger-Scores ($r=0,403$; $p < 0,027$). Vereinfacht lässt sich also folgender Schluss zusammenfassen: Je stärker das akute Alkoholentzugssyndrom ausgeprägt ist, umso kürzer ist die Zeit bis zum Erreichen des PORH-Peaks und daraus folgend ist der Anstieg umso größer. Diese Korrelation geht konform mit der Auswertung des PORH-Tests. Es lässt sich also vermuten, dass sich mit Anstieg der Schwere des AES gleichzeitig die hyperämische Antwort verkürzter und ineffizienter zeigt.

Für die restlichen Parameter des PORH-Tests konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden.

Aufnahmeuntersuchung	Korrelationskoeffizient	p	Korrelationskoeffizient	p
PORH-Test	AWS-Score		Banger-Score	
Baseline [PU]	0,217	n.s.	0,150	n.s.
PORH-Peak [PU]	-0,103	n.s.	-0,083	n.s.
Time to Peak [s]	0,437	<0,016	0,403	<0,027
Slope [$\frac{PU}{s}$]	-0,473	<0,008	-0,475	<0,008
PORH Index 1	-0,071	n.s.	0,012	n.s.
PORH Index 3	-0,055	n.s.	0,017	n.s.
PORH Index 5	-0,048	n.s.	0,014	n.s.

Tabelle 10 zeigt die Korrelation nach Pearson und die Signifikanz der einzelnen PORH-Parameter mit den Werten der psychometrischen Skalen, die zur Aufnahmeuntersuchung ermittelt wurden.

5.5. Untersuchungsergebnisse der Spektralanalyse

Die Spektralanalyse des Perfusionssignals soll den Einfluss der einzelnen charakteristischen Mechanismen auf die Hautdurchblutung genauer analysieren. Hierfür wurden die aufgezeichneten Daten zweier Zeiträume genutzt, wonach zunächst die sechs Minuten vor dem Provokationsmanöver als Baseline und die sechs Minuten nach Ablassen der Blutdruckmanschette als Hyperämie ausgewertet wurden. Betrachtet wurde die Maximalamplitude (*Peak Amplitude*) des jeweils charakteristischen Frequenzbereiches, die in ihrer Höhe stellvertretend für die Einflussstärke eines definierten Systems auf das Flowmotion-Signal steht. Zur statistischen Verarbeitung wurde eine Varianzanalyse mit Messwertwiederholungen (repeated measures MANCOVA) mit dem Inter-Subjekt-Faktor "GRUPPE" (Patienten vs. Kontrollen zum Aufnahmezeitpunkt) und dem Intra-Subjekt-Faktor "ZEIT" (Baseline und Hyperämie) durchgeführt, die alle Parameter (Endotheliale, Sympathische, Vaskulär-myogene, Respiratorische und Kardiale Aktivität) der Flowmotion nach aktuell anerkannten Studien beinhaltet (Stefanovska et al. 1999). Pathophysiologischen Vorstellungen des AES folgend war hypothetisch von einer Erhöhung der sympathischen Komponente der Flowmotion auszugehen.

In der multivariaten Varianzanalyse (MANCOVA) der Aufnahmeuntersuchung (Patienten vs. Kontrollen) konnten signifikante Unterschiede sowohl für die Faktoren Zeit [$F(5,53) = 18,3$; $p < 0,001$] und Gruppe [$F(5,53) = 3,3$; $p < 0,012$] als auch für die Zeit \times Gruppe-Interaktion [$F(5,53) = 3,1$; $p < 0,015$] nachgewiesen werden, in die alle fünf Frequenzbänder eingeschlossen und die Hauttemperatur als Kovariate integriert wurden. Folgend konnte für jeden Parameter eine univariate Analyse der Kovarianz durchgeführt werden, wobei ein Trend für Zeit \times Gruppe-Interaktion in der Endothelialen Aktivität ($F = 2,8$; $p < 0,09$) und der Kardialen Aktivität ($F = 2,7$; $p < 0,1$) zu erkennen war. Für die anderen Frequenzbereiche der Sympathischen, Vaskulär-myogenen und Respiratorischen Aktivität war kein signifikanter Unterschied festzustellen. Für die deskriptive Statistik wurde der gepaarte t-Test verwendet, der die fünf Frequenzbänder der Patienten und Kontrollen in Ruhe und Hyperämie verglichen hat. Hier konnte, von dem signifikanten Unterschied zwischen Baseline und Hyperämie innerhalb jeder Gruppe an sich, kein Effekt nachgewiesen werden.

Um die Flowmotion der Follow-Up-Gruppe näher zu untersuchen, wurde auch hier eine multivariate Varianzanalyse mit Messwertwiederholungen (MANCOVA) durchgeführt. Nach Einschluss der Hauttemperatur als Kovariate konnte für den Intra-Subjekt-Faktor "ZEIT" für alle fünf Frequenzbereiche (Endotheliale, Sympathische, Vaskulär-myogene, Respiratorische und Kardiale Aktivität) ein hochsignifikanter Effekt [$F(5,24) = 15,9$; $p < 0,0001$] nachgewiesen werden. Im Gegensatz hierzu zeigte sowohl der Inter-Subjekt-Faktor "GRUPPE", als auch die Zeit \times Gruppe-Interaktion keinerlei Effekt.

	Aufnahmeuntersuchung			Follow-Up		
Spektralanalyse	Kontrollen	Patienten	p	Mediziert	Unmediziert	P
Probanden	30	30		15	15	
Endothelial Peak Amplitude [PSD]						
Baseline	2523 \pm 1740	3369 \pm 2996	n.s.	2945 \pm 2422	2541 \pm 1117	n.s.
Hyperämie	9933 \pm 4633	12130 \pm 7287	n.s.	9790 \pm 6788	9426 \pm 5507	n.s.
Sympathetic Peak Amplitude [PSD]						
Baseline	2031 \pm 1380	2623 \pm 2133	n.s.	2241 \pm 1786	1950 \pm 906	n.s.
Hyperämie	7754 \pm 4556	8266 \pm 5426	n.s.	7441 \pm 6546	7500 \pm 5623	n.s.
Myogenic Peak Amplitude [PSD]						
Baseline	1162 \pm 1023	1341 \pm 1037	n.s.	1236 \pm 1292	1043 \pm 668	n.s.
Hyperämie	2438 \pm 1340	2882 \pm 1767	n.s.	3536 \pm 3365	2549 \pm 1714	n.s.
Respiratory Peak Amplitude [PSD]						
Baseline	552 \pm 574	610 \pm 379	n.s.	617 \pm 616	463 \pm 260	n.s.
Hyperämie	858 \pm 681	1179 \pm 1021	n.s.	1458 \pm 1483	880 \pm 692	n.s.
Cardiac Peak Amplitude [PSD]						
Baseline	844 \pm 467	926 \pm 732	n.s.	603 \pm 589	915 \pm 631	n.s.
Hyperämie	1703 \pm 752	1549 \pm 1013	n.s.	1235 \pm 944	1485 \pm 869	n.s.

Tabelle 11 stellt die Flowmotion anhand der fünf Frequenzbereiche (Endotheliale, Sympathische, Vaskulär-myogene, Respiratorische und Kardiale Aktivität) für die Aufnahmeuntersuchung und die Follow-Up-Untersuchung 24 Stunden später dar. Signifikante Unterschiede konnten weder zwischen Patienten und Kontrollen, noch zwischen medizierten und unmedizierten Patienten ermittelt werden.

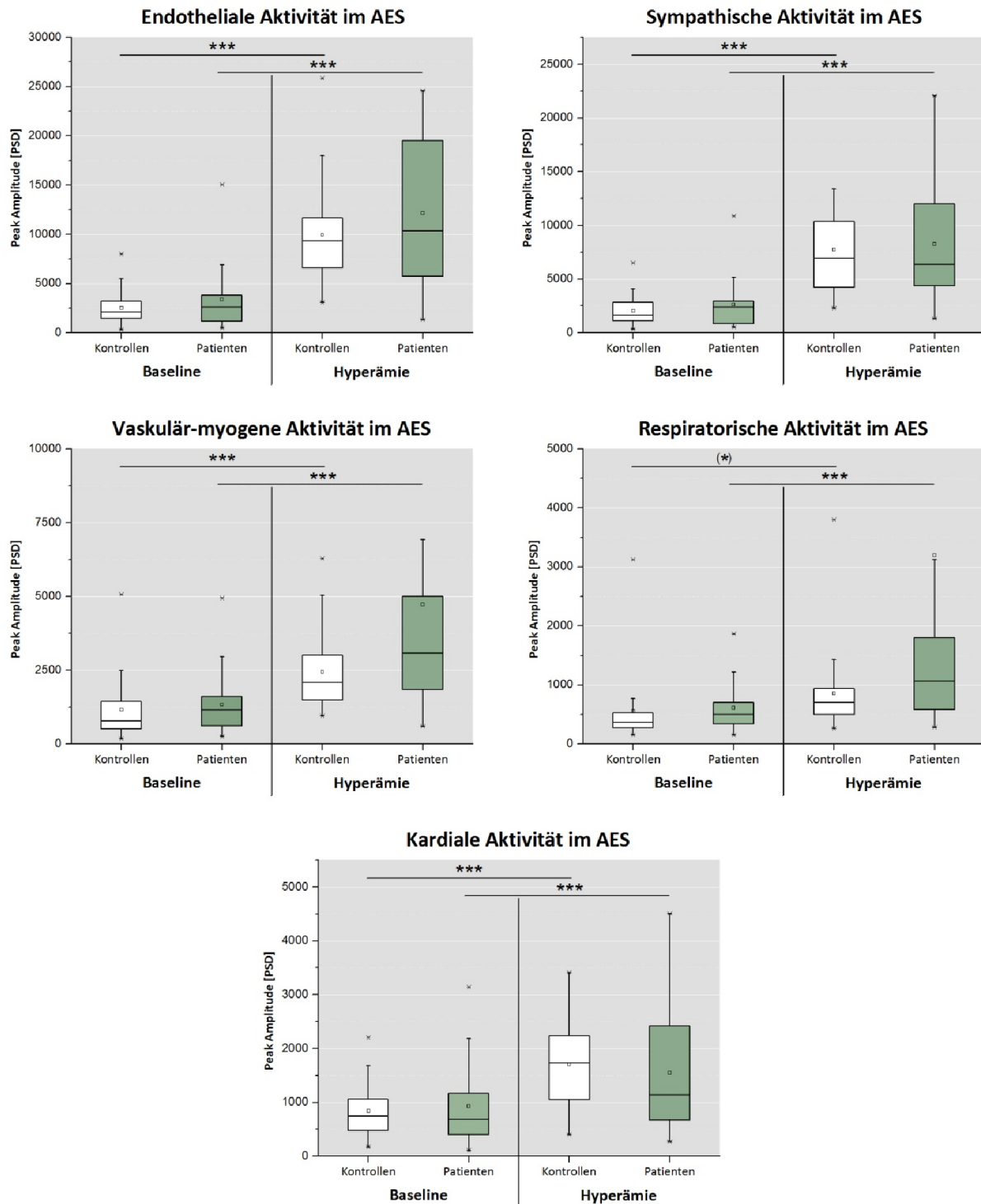


Abbildung 13 zeigt die fünf Frequenzbereiche der Endothelialen, Sympathischen, Vaskulär-myogenen, Respiratorischen und Kardialen Flowmotion in Ruhe (Baseline) und während der Hyperämie zur Aufnahmeuntersuchung (U1). In den einzelnen Boxplots sind Patienten in grün und Kontrollen in weiß dargestellt. Ein gepaarter t-Test zeigte signifikante Effekte für Patienten und Kontrollen, wenn die Peak Amplitude der Baseline mit der Hyperämie verglichen wird, während sich die Gruppen an sich nicht voneinander unterscheiden.

5.6. Untersuchungsergebnisse der Segmentationsanalyse

Die zuvor besprochene Spektralanalyse der Hyperämiephase liefert nur ein Bild über den insgesamt beobachteten Zeitraum und lässt keinerlei Aussage über das dynamische Verhalten innerhalb dieser sechs Minuten zu. Um diese Einschränkung zu überwinden wurde eine zeitliche Segmentation der Kurzzeit-Fourier-Transformation des Perfusionssignals der Hyperämiephase durchgeführt, um Erkenntnisse über ein eventuell vorhandenes, variables Verhalten der Flowmotion innerhalb dieser begrenzten Zeit der hyperämischen Antwort zu erhalten.

Eine multivariate Varianzanalyse mit der Kovariate Hauttemperatur (MANCOVA) dieser ermittelten Daten, die durch die "Segmented Hyperemia Laser Doppler and Tissue Spectrometry analysis" (SH-LDTS) berechnet wurden (Seeck et al. 2011), zeigte einen signifikanten Globaleffekt des Inter-Subjekt-Faktor "GRUPPE" (Patienten vs. Kontrollen) mit $[F(5,53) = 3,9; p < 0,004]$, in die alle Mittelwerte der Parameter Endotheliale, Sympathische, Vaskulär-myogene, Respiratorische und Kardiale Aktivität eingeschlossen wurden. Daraufhin berechnete univariate Varianzanalysen der einzelnen Parameter zeigten einen Trend bei der Respiratorischen Aktivität $[F = 2,9; p < 0,09]$ und einen signifikanten Unterschied der Kardialen Aktivität $[F = 6,7; p < 0,01]$. Für Endotheliale, Sympathische und Vaskulär-myogene Aktivität konnte kein Effekt nachgewiesen werden.

Wie schon zuvor beim PORH-Test und der Spektralanalyse wurde auch hier die Follow-Up-Gruppe näher untersucht und eine MANCOVA für die Daten der segmentierten Hyperämie LDTS-Analyse berechnet, die einen signifikanten Globaleffekt für den Inter-Subjekt-Faktor "GRUPPE" (mediziert vs. unmediziert) aufwies $[F(5,23) = 2,9; p < 0,035]$. Folgend berechnete ANCOVAs zeigten einen signifikanten Unterschied für den Endothelialen $[F = 11,4; p < 0,002]$ und den Kardialen Anteil $[F = 7,0; p < 0,01]$, während für den Sympathischen, Respiratorischen und Vaskulär-myogenen Bereich keine veränderte Flowmotion festgestellt werden konnte.

	Aufnahmeuntersuchung			Follow-Up		
Spektralanalyse	Kontrollen	Patienten	p	Mediziert	Unmediziert	p
Probanden	30	30		15	15	
Endotheliale Aktivität in der Hyperämie						
Norm. Max. Freq.	0,023 ± 0,008	0,025 ± 0,010	n.s.	0,030 ± 0,009	0,025 ± 0,011	< 0,002
Sympathische Aktivität in der Hyperämie						
Norm. Max. Freq.	0,017 ± 0,008	0,017 ± 0,006	n.s.	0,022 ± 0,007	0,018 ± 0,007	n.s.
Vaskulär-myogene Aktivität in der Hyperämie						
Norm. Max. Freq.	0,018 ± 0,009	0,015 ± 0,003	n.s.	0,017 ± 0,003	0,016 ± 0,004	n.s.
Respiratorische Aktivität in der Hyperämie						
Norm. Max. Freq.	0,013 ± 0,007	0,014 ± 0,004	< 0,09	0,013 ± 0,002	0,012 ± 0,003	n.s.
Kardiale Aktivität in der Hyperämie						
Norm. Max. Freq.	0,035 ± 0,011	0,028 ± 0,014	< 0,01	0,024 ± 0,011	0,034 ± 0,010	< 0,01

Tabelle 12 stellt die Mittelwerte und die Standardabweichungen aus der Segmentationsanalyse der hyperämischen Daten zum Aufnahme- und Folgezeitpunkt dar. Verglichen wurden zunächst die Akutpatienten mit der Kontrollgruppe, wobei sich ein Trend für die Respiratorische und ein signifikanter Effekt für die Kardiale Aktivität zeigte. 24 h später wies die medizierte im Vergleich zur unmedizierten Gruppe einen Unterschied für die Endotheliale und die Kardiale Aktivität auf, während sich die übrigen Parameter unauffällig gaben.

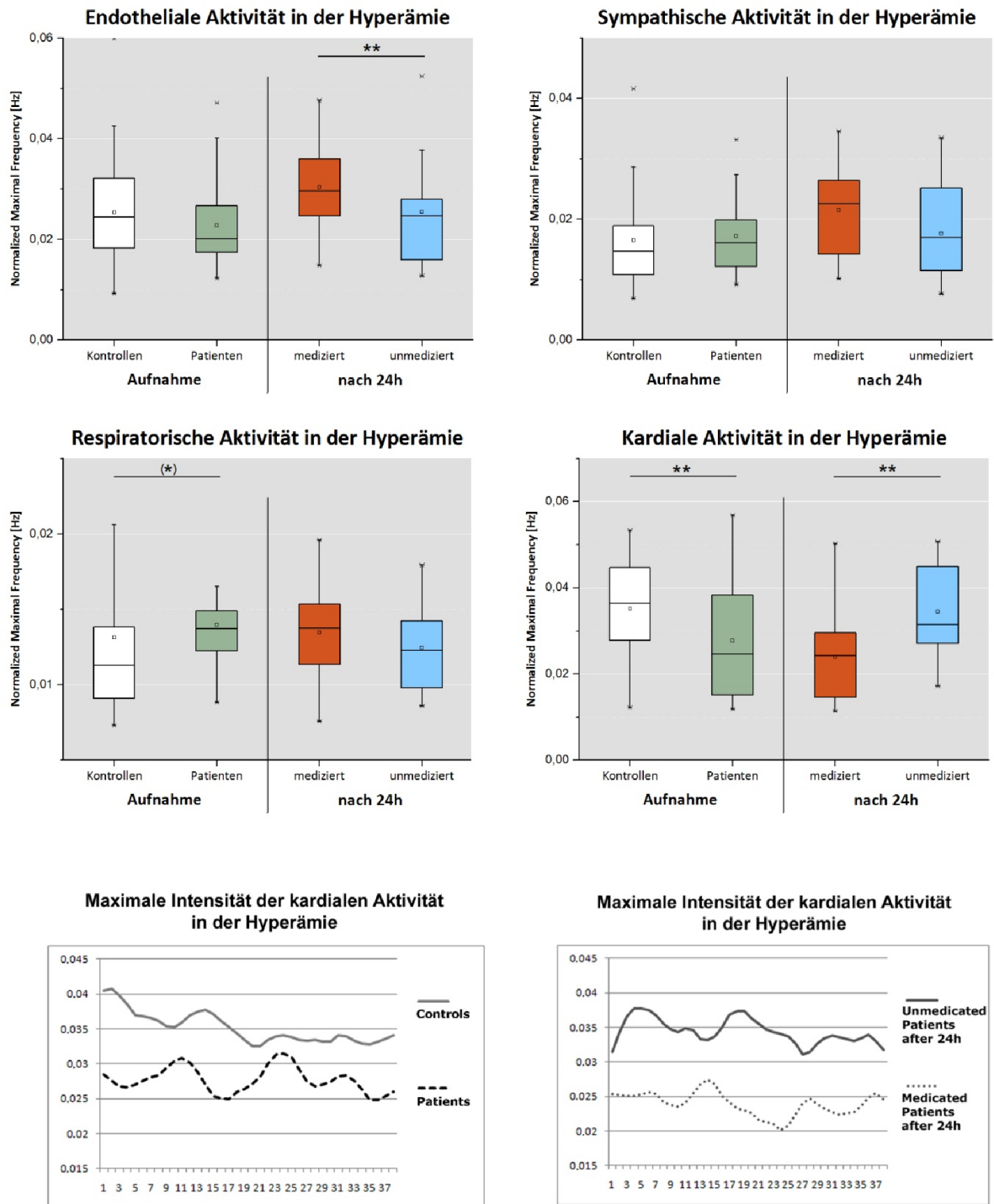


Abbildung 14 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der Segmentationsanalyse der hyperämischen Daten für die Aufnahme- (Patienten vs. Kontrollen) und die Zweituntersuchung (medizierte vs. unmedizierte Subpopulation). Während die Endotheliale und die Sympathische Aktivität zur Erstuntersuchung unauffällig waren, zeigte sich ein Trend in der Respiratorischen und ein signifikanter Effekt in der Kardialen Aktivität. Der Vergleich der Follow-Up-Gruppen weist desweiteren einen signifikanten Unterschied der Kardialen und der Endothelialen Aktivität auf. In den unteren zwei Diagrammen wird der Verlauf der Segmentationsanalyse in den ausgewerteten Clustern dargestellt.

6. Diskussion

6.1. Endotheliale Dysfunktion und Flowmotion im Alkoholentzugssyndrom

In bisherigen Untersuchungen wurde dem engen Zusammenhang von Alkoholkonsum und kardiovaskulären Ereignissen bereits viel Aufmerksamkeit zuteil. Hierbei wurden verschiedene Parameter, wie zum Beispiel erhöhter Blutdruck, erhöhte Lipoproteine (Langer et al. 1992) oder erhöhte Triglyceride (Rimm et al. 1999), gefunden. Einige Autoren gehen davon aus, dass für die kardialen Ereignisse im AES ein Zusammenwirken verschiedener gestörter, übergeordneter Systeme und Regelkreise verantwortlich ist. So existieren Befunde dafür, dass eine gestörte vegetative Regulation eine herausragende Rolle spielt. Dies wurde anhand eines verminderten Baroreflex (Bär et al. 2006a, Kahkonen 2004) belegt. Außerdem zeigten sich erhöhte Spiegel von Katecholaminen (Kovacs et al. 2002) und Corticoiden (Keedwell et al. 2001) im Serum. Ebenso sind Calciumkanäle vom L-Typ im AES in einem veränderten Zustand, da diese das Entstehen einer Entzugssymptomatik beeinflussen (Rezvani und Janowsky 1990) und deren Funktionalität in den Kardiomyozyten im AES direkt beeinträchtigt ist (Kahkonen 2004).

Die endotheliale Dysfunktion (ED) steht hingegen ätiologisch bei kardialen Ereignissen im Mittelpunkt (Kelm und Strauer 1999, Landmesser et al. 2004, Hadi et al. 2005). Die zentrale Idee zur Untersuchung der peripheren mikrovaskulären Zirkulation ist, dass die Perfusionsverhältnisse in der Peripherie stellvertretend für den Zustand an den Herzkranzgefäßen zu sehen sind (Anderson et al. 1995) und durch ein Provokationsmanöver mit zeitgleicher Detektion der Durchblutung am Unterarm näher beschrieben werden können. Die endotheliale Dysfunktion ist mit der Methode der PORH-Tests bereits an Krankheiten, wie Diabetes mellitus (Ravikumar et al. 2002), pAVK (Payvandi et al. 2009), Cushing Syndrom (Prazny et al. 2008) und Nikotinabusus (Gaenger et al. 2001) nachgewiesen worden, die mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergehen.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Fragestellung nachgegangen, ob alkoholabhängige Patienten im akuten Alkoholentzugssyndrom, das mit einer erhöhten Koinzidenz mit kardiovaskulären Ereignissen einhergeht (Campos et al. 2011), Anzeichen einer endothelialen Dysfunktion aufweisen. Hierfür wurden 30 Patienten in einer ersten Messung, als diese sich auf dem Höhepunkt einer akuten Entzugssymptomatik befanden, untersucht und mit 30 gematchten Kontrollen verglichen. Schließlich wurden diese 30 Patienten 24

Stunden später in einer Folgeuntersuchung in zwei Gruppen unterteilt und als eine medizierte sowie eine unmedizierte Gruppe erneut ausgewertet.

In einer ersten Arbeitshypothese gingen wir davon aus, dass Patienten im akuten Alkoholentzugssyndrom eine verminderte Antwort im PORH-Test zeigen, der als Marker der endothelialen Funktionalität angesehen wird (Maiorano et al. 1999, Corretti et al. 2002). Eine beeinträchtigte, verminderte hyperämische Antwort (FMD) zeigt eine endotheliale Dysfunktion an (Cracowski et al. 2006) und ist mit den Risikofaktoren von kardiovaskulären Krankheiten assoziiert (Vapaatalo und Mervaala 2001). Weiterhin wurde angenommen, dass der Frequenzbereich der Spektralanalyse (Rossi et al. 2006), die für die Sympathische Aktivität steht, in der Patientengruppe verstärkt ist. Dies entspräche pathophysiologischen Vorstellungen zur Entstehung des AES, dass dieses durch eine vegetative Entgleisung mit überwiegendem Tonus des sympathischen Anteils und mit Symptomen wie Tachykardie, Hypertonie und Hyperthermie gekennzeichnet ist (Bannan et al. 1984). Eine erhöhte Konzentration von Noradrenalin und Adrenalin im Blut (Sellers et al. 1976, Kovacs et al. 2002) und des Noradrenalinmetaboliten MHPG im Liquor (Hawley et al. 1985) zeigen eine solche erhöhte sympathische Aktivität.

Um genauere Aussagen über das dynamische Verhalten der Frequenzbereiche während der Hyperämieantwort zu erhalten, wurde zusätzlich eine Segmentationsanalyse durchgeführt. Diese Methode weist als eine wiederholte Spektralanalyse mit kürzeren Zeitfenstern und zeitlichem Versatz eine mögliche Dynamik der beeinflussenden Systeme innerhalb dieser Phase nach (Seeck et al. 2011).

Die Wiederholungsmessung nach 24 Stunden sollte den Einfluss der Therapie auf die endotheliale Funktionalität und die frequenzkodierte Systeme im Vergleich zum unmedizierten AES untersuchen. Die Patienten in der vorliegenden Studie entwickelten unterschiedlich schwer ausgeprägte Alkoholentzugssyndrome. Während ein mildes AES ohne Medikation verblieb, wurden die schweren Verläufe leitliniengerecht mit Clomethiazol therapiert.

6.1.1. Veränderung der vegetativen Parameter und psychometrischen Skalen

Das Alkoholentzugssyndrom ist eine klinische Diagnose, die vegetative und psychische Symptome vereint. Die Patienten wurden alle nach klinisch evaluierten Scores für das AES eingeschätzt und zu den Untersuchungen mittels Task Force® Monitor überwacht. Wie zu

erwarten zeigten die Patienten in der Akutuntersuchung eine signifikante Erhöhung der Herzfrequenz, der Hauttemperatur, des Blutdrucks und des Pulse Pressure im Vergleich zu den Kontrollpersonen. Zu den Untersuchungszeitpunkten wurde jeweils die Schwere des AES mit Hilfe der AWS-Skala und des Banger-Score bestimmt. Im Mittel ergab die Einstufung der Patienten zur Erstuntersuchung ein mittelschweres Entzugssyndrom. Die Evaluierung 24 Stunden später zeigte eine deutlich reduzierte Punktzahl (durchschnittlich halbiertes Score-Wert) und somit eine reduzierte Schwere der Entzugssymptomatik.

6.1.2. Hyperämische Antwort im PORH-Test

Im PORH-Test der Aufnahmeuntersuchung wurde bei den Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe eine verminderte hyperämische Antwort mit einem charakteristischen, abgeflachten Kurvenverlauf nach Okklusion der Arteria brachialis beobachtet, wie es bereits in der Arbeitshypothese vermutet wurde. Das im Vergleich zu den Kontrollen erhöhte Perfusionsmaximum (*PORH Peak*) wurde in verkürzter Zeit (*Time to Peak*) erreicht, was mit einem erhöhten Anstieg (*Slope*) und mit einem rascher eintretenden Abfall der Perfusion auf Basisniveau einherging. Dementsprechend war die gesamte hyperämische Perfusion über die Zeit (*PORH Index 1, 3 und 5*) vermindert. Die in der Untersuchung ermittelten Unterschiede stellten sich bereits in der frühen Phase nach der Okklusion ein.

Es wird vermutet, dass diese erste Phase der Hyperämie besonders durch die lokale Konzentrationsminderung von ATP charakterisiert ist. Durch die Aktivierung von ATP-abhängigen Kaliumkanälen in kleinen Arteriolen mit einem Durchmesser von unter 100 µm tritt eine Membranhyperpolarisation mit nachfolgender Vasodilatation ein (Banitt et al. 1996). Die folgende, späte Phase der Hyperämie scheint dann auf einem Effekt von endogen gebildetem Adenosin zu basieren (Bardenheuer et al. 1994) und besonders von einer lokalen Freisetzung von NO zu profitieren (Joannides et al. 1995).

Höchstwahrscheinlich ist vor allem die frühe Phase der Hyperämie für die in der vorliegenden Arbeit beobachteten Effekte verantwortlich, da die initialen Veränderungen am stärksten sind und im späteren Verlauf nicht ausgeglichen werden, sichtbar an den *PORH Indices*. Ein Einfluss der späten Phase auf die Ergebnisse kann allerdings nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

Neben der Untersuchung durch das O2C und den TFM wurde zusätzlich die Oberflächentemperatur aller Studienteilnehmer registriert und als Kovariate in die

statistische Auswertung einbezogen. Gleichzeitig wurden alle PORH-Parameter mit dem jeweils individuellen systolischen Blutdruck, der Herzfrequenz oder dem Pulse Pressure normalisiert, um einen Einfluss der im AES pathologisch veränderten Herz-Kreislaufparameter auf die kutane Perfusion herauszurechnen.

Die Wertigkeit der Ergebnisse des PORH-Tests wurde besonders durch die signifikante Korrelation der Parameter *Slope* und *Time to Peak* zur Schwere des Alkoholentzugssyndroms unterstrichen. Je höher der AWS-Score und damit die Symptomatik des AES ausgeprägt ist, desto früher und verminderter erfolgt die dilatorische Antwort. Überraschender Weise konnte im Gegensatz zur Aufnahmeuntersuchung 24 Stunden später kein Unterschied zwischen der mit Clomethiazol medizierten und der unmediziert verbliebenen Gruppe im PORH-Test festgestellt werden. Zu diesem Zeitpunkt war die Behandlung der medizierten Gruppe so effektiv, dass kein signifikanter Unterschied in der Schwere der Symptomatik zwischen den Gruppen bei durchschnittlich halbierten Score-Werten zu finden war. Es lässt sich somit postulieren, dass Clomethiazol die Symptomatik des AES sehr effektiv therapiert und gleichzeitig die Veränderungen der endothelialen Funktionalität im AES abmildert. Demzufolge wird die endotheliale Dysfunktion im AES durch eine leitliniengerechte Therapie positiv beeinflusst.

Insgesamt wurde eine verminderte hyperämische Antwort (FMD) der Patientengruppe in der Akutuntersuchung im PORH-Test nachgewiesen. Dies spricht für das Vorliegen einer endothelialen Dysfunktion im AES, die mit einer erhöhten kardiovaskulären Ereignisrate einhergeht und somit das vermehrte Auftreten kardialer Komplikationen im AES erklärt.

6.1.3. Spektral- und Segmentationsanalyse

Die Vasomotion beschreibt Oszillationen im Tonus der wandständigen Gefäßmuskulatur (Colantuoni et al. 1984a) und scheint besonders unter ischämischen Voraussetzungen die Gewebeoxygenierung zu unterstützen (Tsai und Intaglietta 1993) und unter Bedingungen der verminderten Perfusion aufzutreten (Schmidt 1996). Zur Untersuchung der Oszillationen und der weiteren perfusionsbeeinflussenden Systeme wurde in der vorliegenden Arbeit das Laser-Doppler-Flowmetry Signal (LDF-Signal) genutzt (Kvernmo et al. 1999, Stefanovska et al. 1999, Rossi et al. 2006) und für fünf charakteristische, definierte Frequenzbereiche die periodische Oszillation des Flowmotionsignals für die Endotheliale, Sympathische,

Respiratorische, Kardiale und Vaskular-myogene Aktivität bestimmt (Stefanovska et al. 1999).

Im zeitlichen Vergleich zwischen Ruhe und Hyperämie wurden sowohl in der Patienten-, als auch in der Kontrollgruppe hochsignifikante Unterschiede für alle Frequenzbereiche gefunden. Auch wenn zudem eine globale Zeit \times Gruppe-Interaktion gesichert wurde, so konnten doch keine signifikanten Unterschiede in den einzelnen Frequenzbändern zwischen Patienten und Kontrollen jeweils für die Parameter in Ruhe oder in der Hyperämie nachgewiesen werden. Dies mag insofern erstaunlich erscheinen, da die Haut von Patienten im AES verschwitzt und wärmer ist und das AES mit einer Tachykardie und hypertensiven Blutdruckwerten einhergeht. Dementsprechend könnte vermutet werden, dass zumindest der sympathische Anteil im LDF-Signal verstärkt ist. Diese Hypothese konnte durch die vorliegenden Ergebnisse so nicht bestätigt werden. Möglicherweise führte der Einschluss der Hauttemperatur als Kovariate zu Verfälschungen, falls diese Berechnung den Einfluss der Hauttemperatur auf das Flowmotionsignal überrepräsentiert. Ebenso muss bei Patienten mit einer chronischen Alkoholabhängigkeit auch bei einer noch nicht diagnostisch bestätigten Polyneuropathie von einer zumindest subklinisch verlaufenden Neuropathie ausgegangen werden. Die vegetativen Nervenfasern sind nur schwach oder gar nicht myelinisiert und gehäuft bei Alkoholismus degeneriert (Novak und Victor 1974), was klinisch oder anamnestisch so nicht zu erfassen war. Diese Pathologie könnte also zu einer Beeinflussung der Messung geführt haben. Zudem konnte kein Unterschied zwischen den Follow-Up-Gruppen in den einzelnen, charakteristischen Frequenzbändern gefunden werden.

Um weiterführende, detailliertere Informationen über das dynamische Verhalten der Frequenzbereiche innerhalb der hyperämischen Phase zu gewinnen, wurde eine Analyse der segmentierten Spektraldaten durchgeführt (Seeck et al. 2011). Hier zeigte sich ein signifikanter Gesamteffekt zwischen Patienten und Kontrollen und im Speziellen ein Hinweis auf Veränderungen im Kardialen und Respiratorischen Frequenzbereich. Dieses Ergebnis ist insofern überraschend, da in der Spektralanalyse kein Effekt auffällig war, während das kardiale und respiratorische System mit Tachypnoe und Tachykardie im AES bereits verändert ist. Weiterhin konnte eine signifikant erhöhte Aktivität in der Follow-Up-Untersuchung im Kardialen und Endothelialen Frequenzband des medizierten Patientenkollektivs gefunden werden. Diese Ergebnisse weisen insgesamt darauf hin, dass

eine veränderte Flowmotion bei Patienten im AES vorliegen könnte, die variabel ausgeprägt ist und in der Spektralanalyse so nicht zu erfassen war.

Um diesem Verdacht nachgehen zu können, sind nun weitere Untersuchungen nötig, um ein besseres Verständnis für Flow- und Vasomotion unter verschiedensten physiologischen und pathologischen Bedingungen gewinnen zu können. Der Zusammenhang der erhöhten kardiovaskulären Morbidität mit der Alkoholabhängigkeit sollte in zukünftigen Arbeiten auch mittels Spektral- und Segmentationsanalyse erfasst werden.

6.2. Veränderungen im AES mit Auswirkung auf die Perfusion

Das Vegetative Nervensystem im AES

Ausgehend von der klinischen Beobachtung und Untersuchung, wonach die Symptome Tachykardie, Hypertonie und Hyperthermie im AES gehäuft auftreten, kann eine erhöhte Sympathikusaktivität postuliert werden. Dies wird durch die Ergebnisse der vegetativen Parameter und der psychometrischen Skalen der Patienten in der vorliegenden Arbeit bestätigt.

Bei Patienten im AES findet sich eine um ein Vielfaches erhöhte Konzentration von Noradrenalin und Adrenalin im Blut (Sellers et al. 1976, Kovacs et al. 2002) sowie in Korrelation mit der Schwere der vegetativen Entzugssymptomatik eine erhöhte Konzentration des Noradrenalinmetaboliten MHPG im Liquor (Hawley et al. 1985). Gleichzeitig geht eine vermehrte Sympathikusaktivität im AES mit einer verminderten Baroreflex-Sensitivität einher (Bär et al. 2006b). Dies bedarf einer besonderen Beachtung, da ein abgeschwächter Baroreflex als wichtiger prognostischer Marker für kardiale Krankheiten identifiziert worden ist (La Rovere und Schwartz 1997). Andererseits wurden für die klassischen Untersuchungsmethoden des vegetativen Nervensystems, die eine Messung der HRV und der SSR beinhalteten, im AES keine signifikanten Effekte beschrieben, obwohl der Einfluss des Sympathikus unbestritten ist (Bär et al. 2006a).

Die durch das O2C erfasste kutane Mehrdurchblutung bei Patienten im AES in Ruhe wird allerdings eher durch die im Mittel erhöhte Haut- und Körpertemperatur der Patienten in der Entzugssymptomatik hervorgerufen, als von der gesteigerten Sympathikusaktivität selbst, die physiologisch eine periphere Vasokonstriktion hervorruft.

Besonderer Beachtung bedarf zudem die Rolle des neuronalen Calciumkanals vom L-Typ. Dieser beeinflusst das Alkoholkonsumverhalten bei chronischem Abusus (Rezvani et al. 1991) und das Entstehen einer Entzugssymptomatik (Rezvani und Janowsky 1990). Zudem ist die Funktionalität der Ionenkanäle in den Kardiomyozyten im AES direkt beeinträchtigt (Kahkonen 2004). In Tierstudien konnte nachgewiesen werden, dass Calciumkanalblocker das Entstehen einer Entzugssymptomatik vermindern können (Little et al. 1986, Rezvani et al. 1993). Da diese Kanäle durch β_2 -Adrenorezeptoren aktiviert werden (Schroder und Herzig 1999), ist davon auszugehen, dass bei einer pathologischen Überaktivität des Sympathikus im AES auf diesem Weg eine Beeinflussung des kardiovaskulären Systems gegeben ist.

In der vorliegenden Arbeit sollte nun anhand des Perfusionssignals nachgewiesen werden, inwiefern die Dysregulation des sympathischen Systems die Flowmotion beeinflusst und ein Effekt auf die zentralen Gefäße zu vermuten ist. Hierfür wurde ein bestimmter Frequenzbereich der Flowmotion beobachtet, der nach Sympathektomie und lokaler ganglionärer Blockade in anderen Studien dem sympathischen Teil des vegetativen Nervensystems zugeordnet worden ist (Kastrup et al. 1989). Überraschenderweise konnte, ähnlich wie in der Analyse der HRV und der SSR, kein signifikanter Unterschied der Sympathischen Aktivität der Flowmotion in der Patientengruppe ausgemacht werden. Somit stellt sich die Frage, welche Mechanismen für die nachgewiesene ED verantwortlich sind und die Perfusionsverhältnisse derartig verändern. Es zeigen sich zwar Effekte im kardialen Frequenzbereich, die auf eine Veränderung der Herzaktivität im AES, wie zum Beispiel eine Neigung zu Arrhythmien (Anadon et al. 1996), deuten, aber keine weitere Aussage zulassen. Schlussendlich können die vorliegenden Daten einen Einfluss des sympathischen Nervensystems auf die im AES vorherrschende ED nicht belegen. Es bedarf also weiterführender wissenschaftlicher Arbeiten und sicher auch anderer Untersuchungsmethoden, um den auslösenden Mechanismus aufzuzeigen.

Körpereigene Hormonsysteme im AES

Neben den endogen produzierten Katecholaminen existieren bei chronischer Alkoholabhängigkeit weitere Hormonsysteme, die durch eine dauerhaft erhöhte Ethanolkonzentration beeinträchtigt werden. So zeigte sich sowohl bei chronischer Alkoholabhängigkeit (Kemper et al. 1990), aber auch im AES (Keedwell et al. 2001) eine vermehrt aktivierte Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, so dass neben der

vermehrten Katecholaminproduktion erhöhte Aldosteron-, Renin- und Cortisolspiegel im Plasma existieren. Alkohol aktiviert die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse durch Wirkung am peripheren und am zentralen Nervensystem. Die Aktivierung erfolgt aufgrund von freigesetztem ACTH im Hypothalamus, die wiederum durch eine Überaktivität im Locus caeruleus durch freigesetztes Noradrenalin induziert wird. Der relevante adrenerge Rezeptorsubtyp konnte hingegen in Medikamentenstudien noch nicht identifiziert werden (Selvage 2012). Es konnte eine signifikante Korrelation der Plasmacortisolkonzentration mit der AES-Schwere (Keedwell et al. 2001) und ein erhöhtes Konzentrationsniveau des zirkadianen Rhythmus der Cortisolfreisetzung im mittleren und schweren AES nachgewiesen werden (Risher-Flowers et al. 1988). Glucocorticoide wirken also synergistisch mit den Katecholaminen und spielen eine essentielle Rolle in den pathophysiologischen Vorstellungen zur Entstehung des AES. Während einfacher Alkoholkonsum die ADH-Ausschüttung senkt, scheint demgegenüber im AES die ADH-Sekretion erhöht zu sein (Jenkins und Connolly 1968, Leopolder-Ochsendorf und Holtermüller 1989), die renal eine Wasserrückresorption und zentral an der Adenohypophyse eine ACTH-Ausschüttung und damit eine Cortisolausschüttung bewirkt. Besonderer Beachtung bedarf außerdem der Umstand, dass erhöhte Cortisolkonzentrationen das vaskulär-endotheliale NO-System beeinflussen (Mangos et al. 2000), besonders bei einer langfristigen cortisolinduzierten Hypertonie (Williamson et al. 2005b). Die Rolle des NO-Systems, wenngleich bisher noch wenig beachtet, scheint eine wichtige Rolle im AES zu spielen. Hier zeigte in einer Studie an Ratten ISDN als NO-Donator eine Verstärkung der Entzugssymptomatik, während diese durch NAME als NO-Inhibitor vermindert werden konnte (Adams et al. 1995). Diese Beobachtung, dass NO wahrscheinlich vegetative, kardiovaskuläre Symptome im AES hervorruft, konnte ebenso bei Patienten im AES gemacht werden (Kahkonen et al. 2007). Insgesamt wirft der Umstand, dass Cortisol eine wesentliche Rolle bei der Entstehung der ED bei kardial gesunden Menschen zu spielen scheint (Broadley et al. 2005), ein besonderes Licht auf die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit. So könnte der im AES vorliegende Hyperkortisolismus zum Beispiel durch Beeinflussung des NO-Systems eine gewichtige Rolle bei der Entstehung der ED im AES, die in der vorliegenden Arbeit mittels PORH-Test nachgewiesen werden konnte, spielen und zu der erhöhten kardiovaskulären Mortalität beitragen.

Zukünftige Studien sollten eine Untersuchung der Mikrozirkulation mit gleichzeitiger Bestimmung der Cortisolspiegel durchführen, um eine eventuell bestehende Korrelation der Parameter des PORH-Tests zur Plasmakonzentration der Glucocorticoide nachzuweisen.

Wirkung des Alkohols auf das Endothel, die ED und die Atherosklerosebildung

Die Endotheliale Dysfunktion führt als "funktionelle Atherosklerose" zu vaskulären Folgeerkrankungen und gilt als Schlüsselereignis auf dem Weg zur Entwicklung einer Atherosklerose, die mit einer veränderten Gefäßarchitektur einhergeht (Kelm und Strauer 1999, Schachinger et al. 2000). Sie scheint an sich reversibel zu sein (Celermajer 1997), so dass Patienten nach Veränderung der persönlichen Lebensumstände, wie nach Aufgabe des Rauchens, eine schnelle Rückbildung unter Hinauszögerung der Atherosklerosebildung erfahren (Moreno et al. 1998). Bisher konnte nachgewiesen werden, dass Alkohol über verschiedene biochemische Mechanismen auf das Endothel und seine Funktionalität einwirkt. Zuvorderst reagiert das vaskuläre System akut auf eine Dosis von Ethanol mit einer Erweiterung (Agewall et al. 2000). Dies könnte durch Freisetzung von lokal gebildetem NO (Toda und Ayajiki 2010) bedingt sein. Bei chronischem Alkoholkonsum konnte hingegen ein negativer Einfluss auf die Insulinresistenz (Furuya et al. 2003), die Endothelinbildung (Soardo et al. 2006), den Lipoproteinstoffwechsel (Langer et al. 1992), den oxidativen Stress (Wu et al. 2006), die CRP-Freisetzung (Raum et al. 2007) und die Produktion von advanced glycation end products (Vasdev et al. 2006) nachgewiesen werden, die alle eine essentielle Rolle für die Homöostase am Endothel spielen und eine ED erklären könnten. Ein wichtiger Aspekt für zukünftige Studien, neben der Identifizierung weiterer auf das Endothel einwirkender Prozesse, sollte die Einordnung der verschiedenen Mechanismen nach Relevanz und Dosisabhängigkeit sein, damit die alkoholabhängige J-förmige Mortalitätsstatistik besser verstanden und neue Therapiemöglichkeiten erschlossen werden können. Weiterhin sollte geklärt werden, ob ähnliche Ergebnisse im akuten AES gefunden werden können oder ob diese im Rahmen eines Verständnisses der Alkoholabhängigkeit als ein Syndrom mit kontinuierlich wiederkehrenden und wenig beachteten, kleinen Entzügen verstanden werden können.

Blutwerte im AES

Im Alkoholentzugssyndrom sind erhöhte Laborparameter für Blutalkohol, S-GOT, S-GPT, alkalische Phosphatase, γ -GT, Kreatinin, Gesamtstickstoff, Natrium, Kalium und Chlorid sowie eine hyperchrome Anämie zu erwarten (AWMF 2006). Für alle Patienten wurden diese Werte zur Aufnahme und im klinischen Verlauf bestimmt, wobei individuell leicht unterschiedliche Laborkonstellationen zu beobachten waren. Im Mittel zeigten sich die Leberparenchymparameter, die γ -Glutamyltransferase und das Gesamtcholesterin erhöht. Gerade das Cholesterin wurde unter der Fragestellung, inwiefern veränderte Parameter der klinischen Chemie auf die kardiovaskuläre Sterblichkeit Einfluss nehmen und gleichzeitig mit dem AES oder einem bestimmten Alkoholkonsum auftreten, bereits unter verschiedenen Gesichtspunkten betrachtet. So zeigte sich, dass Alkohol in einer Dosis von 30 g pro Tag besonders kardioprotektiv wirkt und mit erhöhten Werten von HDL-Cholesterol, Apolipoprotein A und Triglyceriden sowie einem leicht protektiven Einfluss auf das hämostatische Profil einhergeht (Lamisse et al. 1994, Rimm et al. 1999). Während ein moderater Alkoholkonsum vor allem die APO-A₁- und die HDL₃-Fraktionen ansteigen lässt, was als besonders günstig für das Herz-Kreislauf-System angesehen wird, steigen bei einer Ethanoldosis von über 40 g pro Tag alle Lipidwerte bis auf die LDL-Fraktion (Sillanaukee et al. 2000). Besondere Beachtung verdient hier der Zusammenhang von chronischem Alkoholkonsum und dem Triglycerid-zu-HDL-Cholesterin-Quotienten, der als effizientester Prädiktor einer KHK angesehen wird (da Luz et al. 2008), denn ein gemäßigter Alkoholkonsum geht hierbei mit dem niedrigsten Quotientenniveau einher (Wakabayashi 2012). Im akuten Alkoholentzugssyndrom sinkt nun der nach vorherigem Alkoholabusus erhöhte HDL-Spiegel innerhalb von sechs bis neun Tagen wieder auf das Niveau der Normalbevölkerung herab, so dass sein protektiver Effekt verschwindet (Cook et al. 1990). Dies könnte ein interessanter Ansatz für eine weiterführende Forschung der Lipide und Blutcholesterinspiegel im AES sein, da eine Korrelation von niedrigen HDL-Spiegeln mit dem Erscheinen einer ED bei Patienten mit KHK und Diabetes mellitus Typ II nachgewiesen werden konnte (Bosevski et al. 2007) und gleichzeitig erniedrigte HDL-Spiegel unstrittig mit Atherosklerose und einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität einhergehen (Berchtold et al. 1981).

Einfluss der Medikation auf die Ergebnisse

Zur Behandlung des schweren AES wurde die Hälfte der Patienten je nach Schweregrad der Symptomausprägung und Bewertung auf den psychometrischen Skalen mit einer individuell angepassten Dosis von Clomethiazol therapiert und im weiteren Verlauf stationär beobachtet, wobei schon zum Zeitpunkt der Zweituntersuchung sowohl in der medizierten als auch in der unmedizierten Gruppe ein deutlicher Rückgang der vegetativen Symptomatik bei nur leicht veränderten Parametern des kardiovaskulären Systems beobachtet werden konnte. Der Effekt, dass sich Herzfrequenz und Blutdruck im AES langsamer normalisieren, als es sinkende AWS- und Banger-Scores suggerieren, konnte bereits in früheren Arbeiten beobachtet werden (Bär et al. 2006a). Gleichzeitig zeigen Publikationen, die Patienten im AES über mehrere Tage beobachtet haben, dass sich die Parameter des kardiovaskulären Systems im akuten Entzug der Intensität der sympathischen Aktivität anpassen (Kahkonen und Bondarenko 2000). Nach erfolgreicher und abgeschlossener Behandlung des AES und fortgeführter Alkoholabstinenz gehen die Vitalparameter schließlich wieder auf bevölkerungstypische Normwerte zurück (Saunders et al. 1981), wie es auch für das Patientenkollektiv in dieser Studie zu erwarten ist. Die Frage, inwiefern Distraneurin® die Studienergebnisse der Follow-Up-Untersuchung beeinflusst, kann schlussendlich nicht restlos beantwortet werden. Die Beobachtung, dass Clomethiazol bei gesunden Kontrollpersonen die Herzfrequenz bei unveränderten Blutdruckverhältnissen ansteigen lässt (Seow et al. 1981), deckt sich mit den Ergebnissen der vegetativen Daten der Follow-Up-Gruppe, da die Herzfrequenz hier als einziger Parameter einen signifikanten Unterschied zeigte. Zu bedenken ist allerdings, dass die medizierten Patienten individuell mit einer unterschiedlichen Dosierung nach dem Banger-Score therapiert wurden und als Subpopulation studienbedingt an einem schwereren Entzugssyndrom erkrankten, das per se mit einer erhöhten Herzfrequenz einhergeht. Beide Effekte könnten sich also verstärken, wobei der Grad der einzelnen Einflüsse retrospektiv nicht gewichtet werden kann. Clomethiazol wirkt als GABA-Agonist und verursacht eine Membranhypervolarisation, die einer Depolarisierung und bestimmten biochemischen Pathways nach globaler Ischämie entgegen wirken, die ein Absterben von Neuronen zur Folge haben (Vaishnav und Lutsep 2002). Diese vorwiegend antiglutamaterge Wirkung wird im AES genutzt, um Krampfanfälle zu verhindern, wobei über diesen Wirkungsmechanismus kein Einfluss auf das vegetative

Nervensystem oder eine Auswirkung auf die vorliegende endotheliale Dysfunktion beziehungsweise eine unter der Therapie veränderte Perfusion erklärt werden könnte.

Zu beachten ist ferner, dass schon allein in den unterschiedlichen Kliniken Deutschlands verschiedenste Behandlungsprotokolle existieren. Nach Leitlinie der AMWF zur Behandlung eines Prädelirs wird der Einsatz von Clomethiazol, Diazepam, Lorazepam und Chlordiazepoxid empfohlen, die je nach Schwere des Syndroms durch Haloperidol ergänzt werden können (AWMF 2006). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass eine Medikation mit Clonazepam als gleichwertig mit der in Deutschland beliebten oralen, scoreorientierten Clomethiazolbehandlung anzusehen ist (Bonnet et al. 2011). Zudem ist es möglich, dass bei leichteren Verläufen entweder ganz auf eine medikamentöse Behandlung verzichtet oder zumindest auf Clonidin, β -Blocker oder Carbamazepin zurückgegriffen wird, womit man die unerwünschten Nebenwirkungen von Clomethiazol oder den Benzodiazepinen umgehen kann (Rommelspacher et al. 1991). Dementsprechend stellt sich die Frage, in welchem Maße Patienten im AES von den einzelnen Medikamenten profitieren und ob bestimmte Wirkstoffe ein besonders günstiges Wirkprofil auf das vaskuläre System und die vorherrschende ED besitzen. Um diese Fragestellung ausreichend zu bearbeiten, sind größere Placebo-kontrollierte Studien von Nöten, die auch den Einfluss der unterschiedlichen Medikamente auf das vegetative Nervensystem evaluieren sollten.

6.3. Bedeutung der Ergebnisse und Ausblick

Das Alkoholentzugssyndrom und die Alkoholabhängigkeit zeigen eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität (Rodrigo et al. 2013, Campos et al. 2011), deren Ursache bereits aus verschiedenen Perspektiven erforscht wurde. In der vorliegenden Arbeit wurde nun bei Patienten im AES eine ED aufgezeigt, während ein Einfluss des sympathischen Nervensystems auf die Flowmotion nicht nachgewiesen werden konnte. Es bleibt die Frage, inwieweit der Einfluss des Sympathikus die pathophysiologischen Vorgänge im AES und hierbei insbesondere die vaskulären Pathologien unterstützt und befeuert, die zu einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität führen. Man kann vermuten, dass die Größe der Studienpopulation nicht ausreichte, um signifikante Effekte aufzuzeigen. Besonders da die Segmentationsanalyse nahelegt, dass bestimmte Frequenzbereiche des Flowmotion-Signals sowohl zum Aufnahmezeitpunkt als auch zur Follow-Up-Untersuchung im AES bestimmten Veränderungen unterworfen sind. Andererseits zeigten vorhergehende Studien auch nur

einen fraglichen Einfluss des Sympathikus auf die Parameter des kardiovaskulären Systems (Bär et al. 2006a) oder wiesen eine vagal bedingte Zunahme der Herzfrequenz nach (Bär et al. 2006b). Wünschenswert wären zukünftige Studien, die die autonome zentralnervöse Regulation unter besonderer Berücksichtigung der agonistischen und antagonistischen Transmittersysteme genauer untersuchen. Gleichzeitig sollte der Einfluss der in der klinischen Behandlung des AES eingesetzten Medikamente auf pathophysiologische Vorgänge genauer evaluiert werden.

Insgesamt scheint die ED ein Effekt zu sein, der bereits in der Phase der schweren Alkoholabhängigkeit beginnt und auch nach einer längeren Abstinenzphase nachzuweisen ist (Di Gennaro et al. 2012). Es kann ein schädigender Einfluss des Alkohols auf regulierende Strukturen, etwa in Form einer vaskulären Polyneuropathie, postuliert werden, da bei geringerem, chronischem Alkoholkonsum kein signifikanter Effekt der Untersuchung der ED gefunden wurde (Zilkens et al. 2003). Es bedarf also auch anderer Ansätze zur Untersuchung der Mechanismen, die zu einer ED führen. Fraglos sollten hier besonders die gestörte Glukosetoleranz (Adner und Nygren 1982), die veränderten Hormonsysteme (Bannan et al. 1984) und die Inflammation des vaskulären Systems (Paassilta et al. 1998) bei alkoholbedingten Krankheiten ins Blickfeld der Wissenschaft rücken. Das Ziel sollte eine genaue Evaluation und ein besseres Verständnis der pathophysiologischen Vorgänge sein, die zu einer erhöhten Mortalität führen. Eine mögliche Persistenz der Dysregulation sollte ferner genauso untersucht werden, wie der Zusammenhang der Folgeschäden mit dem zuvor praktizierten Alkoholkonsum, damit Patienten im AES ein besseres Monitoring und eine genauere Prognose bezüglich ihrer kardiovaskulären Risiken erhalten können. Für die Zukunft bedarf es weiterer Forschungsanstrengungen, um die pathologischen Vorgänge im AES und die klinische Tragweite besser verstehen zu können, da die Relevanz, die Häufigkeit und die möglichen Folgen einer KHK oder des plötzlichen Herztodes im akuten Entzug weithin unterschätzt werden (Rodrigo et al. 2013).

6.4. Limitationen der Studie

Der klinische Verlauf des AES unterliegt zeitabhängig und individuell äußerst unterschiedlichen Schwankungen, die sowohl Länge als auch Schwere der Symptomausbildung betreffen. Diese klinische Variabilität erschwert die zeitliche Ermittlung des besten Untersuchungszeitpunkts erheblich. Skalen zur Abschätzung der Schwere des AES

können zudem nur ein Hilfsmittel sein, die definitionsgemäß die einzelnen Symptome unterschiedlich stark bewerten. Weiterhin umfasste diese Studie ein Patientenkollektiv von nur 30 Personen. Um Trends bestätigen oder statistisch genauere Aussagen treffen zu können, wären größere Populationszahlen wünschenswert.

Trotz der Übereinstimmung von Patienten und Kontrollpersonen in Gewicht, Rauchgewohnheiten und Geschlecht, sollten zukünftige Arbeiten andersartig zusammengesetzte Studienpopulationen untersuchen, damit ein eventuell vorhandener Einfluss von Nikotin (Sorensen et al. 2009), Ernährung (Rudolph et al. 2007), Lebensstil oder physischer Fitness (Roche et al. 2008) auf die Untersuchungsmethode und deren Ergebnisse gänzlich ausgeschlossen werden kann. Da alkoholabhängige Patienten mitunter einen Nikotinabusus betreiben und gehäuft an einer Nikotinabhängigkeit leiden (McKee et al. 2007), kann mit einer parallel entstehenden Beeinflussung der Entzugssymptomatik gerechnet werden. In der vorliegenden Studie wurden Patienten in Abhängigkeit von der AES-Schwere mit Medikamenten behandelt. Damit können ermittelte Unterschiede zwischen den zwei Follow-Up-Gruppen in der Folgeuntersuchung sowohl durch Anwendung der Pharmaka, als auch durch grundlegende Unterschiede des Alkoholentzugssyndroms in Abhängigkeit von dessen Schwere entstehen. Zudem erfolgte die Untersuchung der Patienten einzig in der akuten Phase des AES, so dass sich über Effekte einer längerfristigen Alkoholabstinenz nur spekulieren lässt. Daher sollten zukünftige Studien neben einer Akutgruppe weiterhin ein Patientenkollektiv erfassen, das eine gewisse Zeit auf Alkohol verzichtete, damit der Langzeit-Effekt auf die endotheliale Dysfunktion besser abgeschätzt werden kann. Auch existieren in verschiedenen Kliniken unterschiedliche Behandlungskonzepte des AES, die anstatt von Clomethiazol andere Medikamente beinhalten, so dass weitere pharmakaabhängige Subgruppen untersucht werden sollten.

7. Schlussfolgerungen

Das Ziel dieser Studie war die Untersuchung der endothelialen Dysfunktion im akuten Alkoholentzugssyndrom. Hierzu wurden dreißig Patienten in einer ersten Akutuntersuchung mit einer gleichen Anzahl von gematchten Kontrollpersonen verglichen und folgend in einer zweiten Messung 24 Stunden später in eine medizierte und eine unmedizierte Gruppe aufgeteilt, um einen Einfluss von Clomethiazol auf die Ergebnisse der Untersuchung nachzuweisen. Die Auswertung erfolgte mittels PORH-Test, Spektralanalyse und Segmentationsanalyse und wurde mittels statistischer univariater und multivariater Varianzanalyse durchgeführt.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen in eine ähnliche Richtung, in die bereits vorangegangene Studien mit anderen Methoden gewiesen haben. Mittels PORH-Test konnte, wie hypothetisch vermutet, eine verminderte hyperämische Antwort nachgewiesen werden, die für eine ED spricht. Überraschenderweise wies die Spektralanalyse insbesondere im sympathischen Frequenzbereich keinen signifikanten Effekt nach, während die Analyse der segmentierten Hyperämiedaten Unterschiede insbesondere im kardialen Frequenzbereich zum Aufnahme- und zum Follow-Up-Zeitpunkt aufzeigte. Diese Dysbalance in der Auswertung der Flowmotion benötigt weiterführende Analysen, die möglichst mit größeren Studienpopulationen durchgeführt werden sollten.

Insgesamt kann zusammengefasst werden, dass die nachgewiesene endotheliale Dysfunktion bei Patienten im AES die pathophysiologischen Vorstellungen für die erhöhte kardiovaskuläre Mortalität weiter spezifizieren konnte. Die Hypothese, dass die sympathische Aktivität im AES einer Veränderung unterliegt und einen Einfluss auf die Flow- und Vasomotion besitzt, konnte in dieser Arbeit hingegen nicht bewiesen werden. Das erschreckend häufige Auftreten in der Bevölkerung und die noch immer weitreichenden gesundheitlichen und ökonomischen Folgen von alkoholbedingten Störungen und deren Folgeerkrankungen, insbesondere der erhöhten Mortalität infolge von kardialer Fehlregulation, unterstreicht die Bedeutung weiterführender Forschung für ein besseres Verständnis des nach wie vor in seiner Relevanz unterschätzten Alkoholentzugssyndroms.

8. Literatur- und Quellenverzeichnis

- Aalkjaer C, Boedtker D, Matchkov V. 2011. Vasomotion - what is currently thought? *Acta Physiol (Oxf)*, 202 (3):253-269.
- Adams ML, Sewing BN, Chen J, Meyer ER, Cicero TJ. 1995. Nitric oxide-related agents alter alcohol withdrawal in male rats. *Alcohol Clin Exp Res*, 19 (1):195-199.
- Adner N, Nygren A. 1982. Insulin effect in chronic alcoholics during alcohol withdrawal. *Diabetologia*, 22 (3):215-216.
- Agewall S, Wright S, Doughty RN, Whalley GA, Duxbury M, Sharpe N. 2000. Does a glass of red wine improve endothelial function? *Eur Heart J*, 21 (1):74-78.
- Akata T, Kodama K, Takahashi S. 1995. Role of endothelium in oscillatory contractile responses to various receptor agonists in isolated small mesenteric and epicardial coronary arteries. *Jpn J Pharmacol*, 68 (3):331-343.
- Allan AM, Harris RA. 1987. Acute and chronic ethanol treatments alter GABA receptor-operated chloride channels. *Pharmacol Biochem Behav*, 27 (4):665-670.
- Amato L, Minozzi S, Vecchi S, Davoli M. 2010. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev*, 3:CD005063.
- Anadon MJ, Almendral J, Gonzalez P, Zaballo M, Delcan JL, De Guevara JL. 1996. Alcohol concentration determines the type of atrial arrhythmia induced in a porcine model of acute alcoholic intoxication. *Pacing Clin Electrophysiol*, 19 (11 Pt 2):1962-1967.
- Anderson TJ, Elstein E, Haber H, Charbonneau F. 2000. Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF study). *J Am Coll Cardiol*, 35 (1):60-66.
- Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrang D, Lieberman EH, Ganz P, Creager MA, Yeung AC, et al. 1995. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol*, 26 (5):1235-1241.
- AWMF. 2006. Leitlinie Alkoholdelir. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Azman-Juvan K, Bernjak A, Urbancic-Rovan V, Stefanovska A, Stajer D. 2008. Skin blood flow and its oscillatory components in patients with acute myocardial infarction. *J Vasc Res*, 45 (2):164-172.
- Backhaus K, Erichson B, Plinke W, Weiber R. 2011. Multivariate Analysemethoden. München: Springer.
- Ballenger JC, Post RM. 1978. Kindling as a model for alcohol withdrawal syndromes. *Br J Psychiatry*, 133:1-14.
- Banger M, Philipp M, Herth T, Hebenstreit M, Aldenhoff J. 1992. Development of a rating scale for quantitative measurement of the alcohol withdrawal syndrome. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 241 (4):241-246.
- Banitt PF, Smits P, Williams SB, Ganz P, Creager MA. 1996. Activation of ATP-sensitive potassium channels contributes to reactive hyperemia in humans. *Am J Physiol*, 271 (4 Pt 2):H1594-1598.
- Bannan LT, Potter JF, Beevers DG, Saunders JB, Walters JR, Ingram MC. 1984. Effect of alcohol withdrawal on blood pressure, plasma renin activity, aldosterone, cortisol and dopamine beta-hydroxylase. *Clin Sci (Lond)*, 66 (6):659-663.

- Bär KJ, Boettger MK, Neubauer R, Groteluschen M, Jochum T, Baier V, Sauer H, Voss A. 2006a. Heart rate variability and sympathetic skin response in male patients suffering from acute alcohol withdrawal syndrome. *Alcohol Clin Exp Res*, 30 (9):1592-1598.
- Bär KJ, Boettger MK, Boettger S, Groteluschen M, Neubauer R, Jochum T, Baier V, Sauer H, Voss A. 2006b. Reduced baroreflex sensitivity in acute alcohol withdrawal syndrome and in abstained alcoholics. *Drug and Alcohol Dependence*, 85 (1):66-74.
- Bardenheuer HJ, Fabry A, Hofling B, Peter K. 1994. Adenosine: a sensitive marker of myocardial ischaemia in man. *Cardiovasc Res*, 28 (5):656-662.
- Bau PF, Bau CH, Rosito GA, Manfroi WC, Fuchs FD. 2007. Alcohol consumption, cardiovascular health, and endothelial function markers. *Alcohol*, 41 (7):479-488.
- Beckert S, Witte MB, Konigsrainer A, Coerper S. 2004. The impact of the Micro-Lightguide O2C for the quantification of tissue ischemia in diabetic foot ulcers. *Diabetes Care*, 27 (12):2863-2867.
- Begleiter H, Porjesz B. 1977. Persistence of brain hyperexcitability following chronic alcohol exposure in rats. *Adv Exp Med Biol*, 85B:209-222.
- Benbow SJ, Pryce DW, Noblett K, MacFarlane IA, Friedmann PS, Williams G. 1995. Flow motion in peripheral diabetic neuropathy. *Clin Sci (Lond)*, 88 (2):191-196.
- Berchtold P, Berger M, Jorgens V, Daweke C, Chantelau E, Gries FA, Zimmermann H. 1981. Cardiovascular risk factors and HDL-cholesterol levels in obesity. *Int J Obes*, 5 (1):1-10.
- Bernardi L, Rossi M, Leuzzi S, Mevio E, Fornasari G, Calciati A, Orlandi C, Fratino P. 1997. Reduction of 0.1 Hz microcirculatory fluctuations as evidence of sympathetic dysfunction in insulin-dependent diabetes. *Cardiovasc Res*, 34 (1):185-191.
- Bertuglia S, Colantuoni A, Coppini G, Intaglietta M. 1991. Hypoxia- or hyperoxia-induced changes in arteriolar vasomotion in skeletal muscle microcirculation. *Am J Physiol*, 260 (2 Pt 2):H362-372.
- Bircher A, de Boer EM, Agner T, Wahlberg JE, Serup J. 1994. Guidelines for measurement of cutaneous blood flow by laser Doppler flowmetry. A report from the Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis. *Contact Dermatitis*, 30 (2):65-72.
- Bocchi L, Evangelisti A, Barrella M, Scatizzi L, Bevilacqua M. 2010. Recovery of 0.1Hz microvascular skin blood flow in dysautonomic diabetic (type 2) neuropathy by using Frequency Rhythmic Electrical Modulation System (FREMS). *Med Eng Phys*, 32 (4):407-413.
- Bonnet U, Lensing M, Specka M, Scherbaum N. 2011. Comparison of two oral symptom-triggered pharmacological inpatient treatments of acute alcohol withdrawal: clomethiazole vs. clonazepam. *Alcohol Alcohol*, 46 (1):68-73.
- Borgstrom P, Schmidt JA, Bruttig SP, Intaglietta M, Arfors KE. 1992. Slow-wave flowmotion in rabbit skeletal muscle after acute fixed-volume hemorrhage. *Circ Shock*, 36 (1):57-61.
- Borovik A, Golubinskaya V, Tarasova O, Aalkjaer C, Nilsson H. 2005. Phase resetting of arterial vasomotion by burst stimulation of perivascular nerves. *J Vasc Res*, 42 (2):165-173.
- Bosevski M, Borožanov V, Peovska I, Georgievska-Ismail L. 2007. Endothelial dysfunction correlates with plasma fibrinogen and HDL cholesterol in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Bratisl Lek Listy*, 108 (7):297-300.
- Bringham EO. 1997. FFT-Anwendungen. München: R. Oldenbourg-Verlag.
- Broadley AJ, Korszun A, Abdelaal E, Moskvina V, Jones CJ, Nash GB, Ray C, Deanfield J, Frenneaux MP. 2005. Inhibition of cortisol production with metyrapone prevents

- mental stress-induced endothelial dysfunction and baroreflex impairment. *J Am Coll Cardiol*, 46 (2):344-350.
- Bundesgesundheitsministerium. 2008. Drogen- und Suchtbericht Berlin:
- Bundesgesundheitsministerium. 2011. Daten des Gesundheitswesens 2011 Berlin:
- Bundesgesundheitsministerium. 2013. Daten des Gesundheitswesens 2013 Berlin:
- Burrows ME, Johnson PC. 1981. Diameter, wall tension, and flow in mesenteric arterioles during autoregulation. *Am J Physiol*, 241 (6):H829-837.
- BZgA. 2012. Die Drogenaffinität Jugendlicher in der Bundesrepublik Deutschland 2011. Der Konsum von Alkohol, Tabak und illegalen Drogen: aktuelle Verbreitung und Trends. Köln: Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung.
- Campos J, Roca L, Gude F, Gonzalez-Quintela A. 2011. Long-Term Mortality of Patients Admitted to the Hospital With Alcohol Withdrawal Syndrome. *Alcohol Clin Exp Res*.
- Casey DP, Madery BD, Pike TL, Eisenach JH, Dietz NM, Joyner MJ, Wilkins BW. 2009. Adenosine receptor antagonist and augmented vasodilation during hypoxic exercise. *J Appl Physiol*, 107 (4):1128-1137.
- Cayatte AJ, Palacino JJ, Horten K, Cohen RA. 1994. Chronic inhibition of nitric oxide production accelerates neointima formation and impairs endothelial function in hypercholesterolemic rabbits. *Arterioscler Thromb*, 14 (5):753-759.
- Celermajer DS. 1997. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? *J Am Coll Cardiol*, 30 (2):325-333.
- Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, Deanfield JE. 1993. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation*, 88 (5 Pt 1):2149-2155.
- Chatelain M. 1982. Berichte über Drogenkonsum im Alten und Neuen Testament. Drogen im alten Mesopotamien - Sumerer und Akkader.
- Colantuoni A, Bertuglia S, Intaglietta M. 1984a. Quantitation of rhythmic diameter changes in arterial microcirculation. *Am J Physiol*, 246 (4 Pt 2):H508-517.
- Colantuoni A, Bertuglia S, Intaglietta M. 1984b. Effects of anesthesia on the spontaneous activity of the microvasculature. *Int J Microcirc Clin Exp*, 3 (1):13-28.
- Cook S, Besson JA, Boyd J, Skinner ER. 1990. Changes in blood lipids and lipoproteins in chronic alcoholics during alcohol withdrawal. *Biochem Soc Trans*, 18 (4):679-680.
- Cooke JP. 2000. Does ADMA cause endothelial dysfunction? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 20 (9):2032-2037.
- Cooley J, Tukey J. 1965. An Algorithm for the Machine Calculation of Complex Fourier Series. *Mathematics of Computation*, 19 (90):297-301.
- Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R. 2002. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol*, 39 (2):257-265.
- Cracowski JL, McCord GR, Minson CT. 2006. How to investigate skin endothelial dysfunction in diabetes. *J Diabetes Complications*, 20 (2):133-134; author reply 134-135.
- Creager MA, Cooke JP, Mendelsohn ME, Gallagher SJ, Coleman SM, Loscalzo J, Dzau VJ. 1990. Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest*, 86 (1):228-234.

- da Luz PL, Favarato D, Faria-Neto JR, Jr., Lemos P, Chagas AC. 2008. High ratio of triglycerides to HDL-cholesterol predicts extensive coronary disease. *Clinics (Sao Paulo)*, 63 (4):427-432.
- Deetjen E, Speckmann E-J, Hescheler J. 2005. *Repetitorium Physiologie*. München: Urban & Fischer.
- del Guercio R, Leonardo G, Arpaia MR. 1986. Evaluation of postischemic hyperemia on the skin using laser Doppler velocimetry: study on patients with claudicatio intermittens. *Microvasc Res*, 32 (3):289-299.
- Di Gennaro C, Sacconi-Jotti G, Pinelli S, Venturi N, Palombi F, Manfredi G, Pellegrino A, Bicchieri L, Sansoni P, Montanari A. 2012. Endothelial dysfunction and high cardiovascular risk profile in severe alcoholics improve only partially following a medium-term alcohol withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res*, 36 (2):242-250.
- Dildy JE, Leslie SW. 1989. Ethanol inhibits NMDA-induced increases in free intracellular Ca^{2+} in dissociated brain cells. *Brain Res*, 499 (2):383-387.
- Engelke KA, Halliwill JR, Proctor DN, Dietz NM, Joyner MJ. 1996. Contribution of nitric oxide and prostaglandins to reactive hyperemia in human forearm. *J Appl Physiol*, 81 (4):1807-1814.
- Fechner G, von Pezold J, Luzar O, Hauser S, Tolba RH, Muller SC. 2009. Modified spectrometry (O2C device) of intraoperative microperfusion predicts organ function after kidney transplantation: a pilot study. *Transplant Proc*, 41 (9):3575-3579.
- Ferguson JA, Suelzer CJ, Eckert GJ, Zhou XH, Dittus RS. 1996. Risk factors for delirium tremens development. *J Gen Intern Med*, 11 (7):410-414.
- Feuerlein W. 1987. [Diagnosis of chronic alcoholism]. *Offentl Gesundheitswes*, 49 (10):522-527.
- Feuerlein W, Ringer C, Kufner H, Antons K. 1979. The diagnosis of alcoholism -- the Munich Alcoholism Test (MALT). *Int J Rehabil Res*, 2 (4):533-534.
- Fortin J, Marte W, Grullenberger R, Hacker A, Habenbacher W, Heller A, Wagner C, Wach P, Skrabal F. 2006. Continuous non-invasive blood pressure monitoring using concentrically interlocking control loops. *Comput Biol Med*, 36 (9):941-957.
- Foy A, Kay J. 1995. The incidence of alcohol-related problems and the risk of alcohol withdrawal in a general hospital population. *Drug Alcohol Rev*, 14 (1):49-54.
- Frank KH, Kessler M, K. A, W. D. 1989. The Erlangen micro-lightguide spectrophotometer EMPHO I Physics in Medicine and Biology, 34 (12).
- Freund G, Ballinger WE, Jr. 1988. Decrease of benzodiazepine receptors in frontal cortex of alcoholics. *Alcohol*, 5 (4):275-282.
- Furchgott RF, Zawadzki JV. 1980. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, 288 (5789):373-376.
- Furuya DT, Binsack R, Machado UF. 2003. Low ethanol consumption increases insulin sensitivity in Wistar rats. *Braz J Med Biol Res*, 36 (1):125-130.
- Gaenzer H, Neumayr G, Marschang P, Sturm W, Kirchmair R, Patsch JR. 2001. Flow-mediated vasodilation of the femoral and brachial artery induced by exercise in healthy nonsmoking and smoking men. *J Am Coll Cardiol*, 38 (5):1313-1319.
- Gesundheitsberichterstattung Sterbefälle für die 10 häufigsten Todesursachen 2011. http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=24162478&nummer=516&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=34961862.

- Gonzalez C, Moss SJ, Olsen RW. 2012. Ethanol Promotes Clathrin Adaptor-Mediated Endocytosis via the Intracellular Domain of delta-Containing GABAA Receptors. *J Neurosci*, 32 (49):17874-17881.
- Grant KA, Valverius P, Hudspith M, Tabakoff B. 1990. Ethanol withdrawal seizures and the NMDA receptor complex. *Eur J Pharmacol*, 176 (3):289-296.
- Gronbaek M, Becker U, Johansen D, Gottschau A, Schnohr P, Hein HO, Jensen G, Sorensen TI. 2000. Type of alcohol consumed and mortality from all causes, coronary heart disease, and cancer. *Ann Intern Med*, 133 (6):411-419.
- Gustafsson H. 1993. Vasomotion and underlying mechanisms in small arteries. An in vitro study of rat blood vessels. *Acta Physiol Scand Suppl*, 614:1-44.
- Gustafsson U, Wardell K, Nilsson GE, Lewis DH. 1991. Vasomotion in rat skeletal muscle induced by hemorrhage as recorded by laser-Doppler flowmetry. *Microvasc Res*, 42 (2):224-228.
- Haddock RE, Hill CE. 2005. Rhythmicity in arterial smooth muscle. *J Physiol*, 566 (Pt 3):645-656.
- Hadi HA, Carr CS, Al Suwaidi J. 2005. Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome. *Vasc Health Risk Manag*, 1 (3):183-198.
- Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erbs S, Schoene N, Schuler G. 2000. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*, 342 (7):454-460.
- Harrison DK, Newton DJ, McCollum PT, Jain AS. 1996. Lightguide spectrophotometry for the assessment of skin healing viability in critical limb ischaemia. *Adv Exp Med Biol*, 388:45-51.
- Hawley RJ, Major LF, Schulman EA, Linnoila M. 1985. Cerebrospinal fluid 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol and norepinephrine levels in alcohol withdrawal. Correlations with clinical signs. *Arch Gen Psychiatry*, 42 (11):1056-1062.
- Hemmingsen R, Vorstrup S, Clemmesen L, Holm S, Tfelt-Hansen P, Sorensen AS, Hansen C, Sommer W, Bolwig TG. 1988. Cerebral blood flow during delirium tremens and related clinical states studied with xenon-133 inhalation tomography. *Am J Psychiatry*, 145 (11):1384-1390.
- Hillbom M, Pieninkeroinen I, Leone M. 2003. Seizures in alcohol-dependent patients: epidemiology, pathophysiology and management. *CNS Drugs*, 17 (14):1013-1030.
- Hoffman PL, Rabe CS, Moses F, Tabakoff B. 1989. N-methyl-D-aspartate receptors and ethanol: inhibition of calcium flux and cyclic GMP production. *J Neurochem*, 52 (6):1937-1940.
- Hoffmann U, Yanar A, Franzeck UK, Edwards JM, Bollinger A. 1990. The frequency histogram-a new method for the evaluation of laser Doppler flux motion. *Microvasc Res*, 40 (3):293-301.
- Holtkamp M. 2008. Management von epileptischen Anfällen und Epilepsien bei erhöhtem Alkoholkonsum. Klinische Merkmale und therapeutisches Vorgehen. *Psychoneuro*, 34 (5):251-256.
- Hundley WG, Renaldo GJ, Levasseur JE, Kontos HA. 1988. Vasomotion in cerebral microcirculation of awake rabbits. *Am J Physiol*, 254 (1 Pt 2):H67-71.
- Hyndman BW, Kitney RI, Sayers BM. 1971. Spontaneous rhythms in physiological control systems. *Nature*, 233 (5318):339-341.
- Israel AK, Seeck A, Boettger MK, Rachow T, Berger S, Voss A, Bar KJ. 2011. Peripheral endothelial dysfunction in patients suffering from acute schizophrenia: a potential marker for cardiovascular morbidity? *Schizophr Res*, 128 (1-3):44-50.

- Jacobsen JC, Aalkjaer C, Nilsson H, Matchkov VV, Freiberg J, Holstein-Rathlou NH. 2007a. A model of smooth muscle cell synchronization in the arterial wall. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 293 (1):H229-237.
- Jacobsen JC, Aalkjaer C, Nilsson H, Matchkov VV, Freiberg J, Holstein-Rathlou NH. 2007b. Activation of a cGMP-sensitive calcium-dependent chloride channel may cause transition from calcium waves to whole cell oscillations in smooth muscle cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 293 (1):H215-228.
- Jenkins JS, Connolly J. 1968. Adrenocortical response to ethanol in man. *Br Med J*, 2 (5608):804-805.
- Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkali EH, Thuillez C, Luscher TF. 1995. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation*, 91 (5):1314-1319.
- Johnstone MT, Creager SJ, Scales KM, Cusco JA, Lee BK, Creager MA. 1993. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation*, 88 (6):2510-2516.
- Kahkonen S. 2004. Mechanisms of cardiovascular dysregulation during alcohol withdrawal. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 28 (6):937-941.
- Kahkonen S, Bondarenko BB. 2000. Cardiovascular changes in alcohol patients during withdrawal phase. *German J Psychiatry*, 3 (3):1-6.
- Kahkonen S, Boris B, Edwin Z. 2007. Nitric oxide mediates cardiovascular symptoms in alcohol withdrawal. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 31 (3):761-765.
- Kahkonen S, Bondarenko BB, Lipsanen J, Zvartau EE. 2008. Effects of verapamil, an antagonist of L-type calcium channels, on cardiovascular symptoms in alcohol withdrawal. *Neuropsychobiology*, 58 (3-4):123-127.
- Kastrup J, Bulow J, Lassen NA. 1989. Vasomotion in human skin before and after local heating recorded with laser Doppler flowmetry. A method for induction of vasomotion. *Int J Microcirc Clin Exp*, 8 (2):205-215.
- Kawano Y. 2010. Physio-pathological effects of alcohol on the cardiovascular system: its role in hypertension and cardiovascular disease. *Hypertens Res*, 33 (3):181-191.
- Keedwell PA, Poon L, Papadopoulos AS, Marshall EJ, Checkley SA. 2001. Salivary cortisol measurements during a medically assisted alcohol withdrawal. *Addict Biol*, 6 (3):247-256.
- Kelm M. 2002. Flow-mediated dilatation in human circulation: diagnostic and therapeutic aspects. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 282 (1):H1-5.
- Kelm M, Strauer BE. 1999. Endotheliale Dysfunktion. Therapeutische und prognostische Relevanz. *Internist (Berl)*, 40 (12):1300-1307.
- Kemper A, Koalick F, Thiele H, Retzow A, Rathsack R, Nickel B. 1990. Cortisol and beta-endorphin response in alcoholics and alcohol abusers following a high naloxone dosage. *Drug Alcohol Depend*, 25 (3):319-326.
- Kjellmer I. 1964. Studies on Exercise Hyperemia. *Acta Physiol Scand Suppl*, 244:SUPPL 244:241-227.
- Klatsky AL, Udaltsova N. 2007. Alcohol Drinking and Total Mortality Risk. *Annals of Epidemiology*, 17 (5, Supplement 1):S63-S67.
- Klinke R, Pape HC, Silbernagl S. 2005. Physiologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Kovacs GL, Soroncz M, Tegyei I. 2002. Plasma catecholamines in ethanol tolerance and withdrawal in mice. *Eur J Pharmacol*, 448 (2-3):151-156.
- Krug A. 2006. CME: Mikrozirkulation und Sauerstoffversorgung des Gewebes - Methode des so genannten O₂C (oxygen to see). *Phlebologie*, 35 (6):300-312.

- Krug A. 2007. O2C (oxygen to see) - Eine kurze Übersicht der Methodik Gießen: http://www.lea.de/pdf/Lea/product/050614_Method_deu.pdf.
- Krug N, Sommer N, Derfuß T. 2002. Optische Gewebemessung zur Bestimmung des lokalen Blutflusses der lokalen Sauerstoffsättigung und der lokalen Hämoglobinmenge, der Mikrozirkulation in vivo. LEA Medizintechnik GmbH.
- Kuhlencordt PJ, Gyurko R, Han F, Scherrer-Crosbie M, Aretz TH, Hajjar R, Picard MH, Huang PL. 2001. Accelerated atherosclerosis, aortic aneurysm formation, and ischemic heart disease in apolipoprotein E/endothelial nitric oxide synthase double-knockout mice. *Circulation*, 104 (4):448-454.
- Kvandal P, Stefanovska A, Veber M, Kvernmo HD, Kirkeboen KA. 2003. Regulation of human cutaneous circulation evaluated by laser Doppler flowmetry, iontophoresis, and spectral analysis: importance of nitric oxide and prostaglandines. *Microvasc Res*, 65 (3):160-171.
- Kvernmo HD, Stefanovska A, Kirkeboen KA, Kvernebo K. 1999. Oscillations in the human cutaneous blood perfusion signal modified by endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilators. *Microvasc Res*, 57 (3):298-309.
- La Rovere MT, Schwartz PJ. 1997. Baroreflex sensitivity as a cardiac and arrhythmia mortality risk stratifier. *Pacing Clin Electrophysiol*, 20 (10 Pt 2):2602-2613.
- Lamisse F, Schellenberg F, Bouyou E, Delarue J, Benard JY, Couet C. 1994. Plasma lipids and alcohol consumption in alcoholic men: effect of withdrawal. *Alcohol Alcohol*, 29 (1):25-30.
- Landmesser U, Hornig B, Drexler H. 2004. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? *Circulation*, 109 (21 Suppl 1):II27-33.
- Landmesser U, Merten R, Spiekermann S, Buttner K, Drexler H, Hornig B. 2000. Vascular extracellular superoxide dismutase activity in patients with coronary artery disease: relation to endothelium-dependent vasodilation. *Circulation*, 101 (19):2264-2270.
- Landmesser U, Dikalov S, Price SR, McCann L, Fukai T, Holland SM, Mitch WE, Harrison DG. 2003. Oxidation of tetrahydrobiopterin leads to uncoupling of endothelial cell nitric oxide synthase in hypertension. *J Clin Invest*, 111 (8):1201-1209.
- Langer RD, Criqui MH, Reed DM. 1992. Lipoproteins and blood pressure as biological pathways for effect of moderate alcohol consumption on coronary heart disease. *Circulation*, 85 (3):910-915.
- Lefrandt JD, Bosma E, Oomen PH, Hoeven JH, Roon AM, Smit AJ, Hoogenberg K. 2003. Sympathetic mediated vasomotion and skin capillary permeability in diabetic patients with peripheral neuropathy. *Diabetologia*, 46 (1):40-47.
- Leopolder-Ochsendorf A, Holtermuller KH. 1989. [Inappropriate ADH secretion caused by alcohol withdrawal: a rare cause of hyponatremia]. *Dtsch Med Wochenschr*, 114 (42):1612-1615.
- Libby P. 2002. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, 420 (6917):868-874.
- Lieb K, Frauenknecht S, Brunnhuber S. 2008. Intensivkurs Psychiatrie und Psychotherapie. München: Urban & Fischer.
- Linnoila M, Mefford I, Nutt D, Adinoff B. 1987. NIH conference. Alcohol withdrawal and noradrenergic function. *Ann Intern Med*, 107 (6):875-889.
- Little HJ, Dolin SJ, Halsey MJ. 1986. Calcium channel antagonists decrease the ethanol withdrawal syndrome. *Life Sci*, 39 (22):2059-2065.
- Lizarte FS, Claudino MA, Tirapelli CR, Morgueti M, Tirapelli DP, Batalhao ME, Carnio EC, Queiroz RH, Evora PR, Tucci S, Jr., Cologna A, Antunes E, Martins AC, Tirapelli LF.

2009. Chronic ethanol consumption induces cavernosal smooth muscle dysfunction in rats. *Urology*, 74 (6):1250-1256.
- Lüllmann H, Mohr K, Hein L. 2006. *Pharmakologie und Toxikologie*. 16 Aufl. Stuttgart: Thieme.
- Lutz UC, Batra A. 2010. Das Alkoholentzugssyndrom: Delirium tremens und Krampfanfall. *Sucht*, 56 (2):95-105.
- Lynch MA, Littleton JM. 1983. Possible association of alcohol tolerance with increased synaptic Ca^{2+} sensitivity. *Nature*, 303 (5913):175-176.
- Maiorano G, Bartolomucci F, Contursi V, Minenna FS, Di Mise R, Palasciano A, Allegrini B, Amoruso M, Kozakova M. 1999. Noninvasive detection of vascular dysfunction in alcoholic patients. *Am J Hypertens*, 12 (2 Pt 1):137-144.
- Mangos GJ, Walker BR, Kelly JJ, Lawson JA, Webb DJ, Whitworth JA. 2000. Cortisol inhibits cholinergic vasodilation in the human forearm. *Am J Hypertens*, 13 (11):1155-1160.
- Mathers DA. 1987. The GABAA receptor: new insights from single-channel recording. *Synapse*, 1 (1):96-101.
- McKee SA, Falba T, O'Malley SS, Sindelar J, O'Connor PG. 2007. Smoking status as a clinical indicator for alcohol misuse in US adults. *Arch Intern Med*, 167 (7):716-721.
- Mehta AK, Ticku MK. 1988. Ethanol potentiation of GABAergic transmission in cultured spinal cord neurons involves gamma-aminobutyric acidA-gated chloride channels. *J Pharmacol Exp Ther*, 246 (2):558-564.
- Meredith IT, Currie KE, Anderson TJ, Roddy MA, Ganz P, Creager MA. 1996. Postischemic vasodilation in human forearm is dependent on endothelium-derived nitric oxide. *Am J Physiol*, 270 (4 Pt 2):H1435-1440.
- Meyer MF, Rose CJ, Hulsmann JO, Schatz H, Pfohl M. 2003. Impairment of cutaneous arteriolar 0.1 Hz vasomotion in diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 111 (2):104-110.
- Moreno H, Jr., Chalon S, Urae A, Tangphao O, Abiose AK, Hoffman BB, Blaschke TF. 1998. Endothelial dysfunction in human hand veins is rapidly reversible after smoking cessation. *Am J Physiol*, 275 (3 Pt 2):H1040-1045.
- Morita-Tsuzuki Y, Bouskela E, Hardebo JE. 1992. Vasomotion in the rat cerebral microcirculation recorded by laser-Doppler flowmetry. *Acta Physiol Scand*, 146 (4):431-439.
- Mukamal KJ, Chen CM, Rao SR, Breslow RA. 2010. Alcohol consumption and cardiovascular mortality among U.S. adults, 1987 to 2002. *J Am Coll Cardiol*, 55 (13):1328-1335.
- Nilsson H, Aalkjaer C. 2003. Vasomotion: mechanisms and physiological importance. *Mol Interv*, 3 (2):79-89, 51.
- Novak DJ, Victor M. 1974. The vagus and sympathetic nerves in alcoholic polyneuropathy. *Arch Neurol*, 30 (4):273-284.
- Nowak L, Bregestovski P, Ascher P, Herbet A, Prochiantz A. 1984. Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurones. *Nature*, 307 (5950):462-465.
- O'Leary DS. 1991. Regional vascular resistance vs. conductance: which index for baroreflex responses? *Am J Physiol*, 260 (2 Pt 2):H632-637.
- Ohta I, Ohta A, Shibata M, Kamiya A. 1988. Oxygen transport to tissue during recurrent blood flow supply by grouped capillaries in skeletal muscle with or without facilitated diffusion. *Adv Exp Med Biol*, 222:105-112.
- Osol G, Halpern W. 1988. Spontaneous vasomotion in pressurized cerebral arteries from genetically hypertensive rats. *Am J Physiol*, 254 (1 Pt 2):H28-33.

- Paassilta M, Kervinen K, Linnaluoto M, Kesaniemi YA. 1998. Alcohol withdrawal-induced change in lipoprotein(a): association with the growth hormone/insulin-like growth factor-I (IGF-I)/IGF-binding protein-1 (IGFBP-1) axis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 18 (4):650-654.
- Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE, Jr., Epstein SE. 1990. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med*, 323 (1):22-27.
- Payvandi L, Dyer A, McPherson D, Ades P, Stein J, Liu K, Ferrucci L, Criqui MH, Guralnik JM, Lloyd-Jones D, Kibbe MR, Liang ST, Kane B, Pearce WH, Verta M, McCarthy WJ, Schneider JR, Shroff A, McDermott MM. 2009. Physical activity during daily life and brachial artery flow-mediated dilation in peripheral arterial disease. *Vasc Med*, 14 (3):193-201.
- Pearl R. 1926. *Alcohol and Longevity* New York: Knopf, A.
- Penaz J, Voigt A, Teichmann W. 1976. [Contribution to the continuous indirect blood pressure measurement]. *Z Gesamte Inn Med*, 31 (24):1030-1033.
- Peng H, Matchkov V, Ivarsen A, Aalkjaer C, Nilsson H. 2001. Hypothesis for the initiation of vasomotion. *Circ Res*, 88 (8):810-815.
- Peng HL, Ivarsen A, Nilsson H, Aalkjaer C. 1998. On the cellular mechanism for the effect of acidosis on vascular tone. *Acta Physiol Scand*, 164 (4):517-525.
- Petrovsky J, Garmann-Rolfes B, Rutz S, Repschläger U. 2011. Ein Ansatz zur Ermittlung von pauschalierten Entgelten für die psychiatrische Versorgung. *BARMER GEK Gesundheitswesen aktuell* 2011:100-127.
- Pohorecky LA. 1977. Brain catecholamines and ethanol: involvement in physical dependence and withdrawal. *Adv Exp Med Biol*, 85A:495-513.
- Prazny M, Jezkova J, Horova E, Lazarova V, Hana V, Kvasnicka J, Pecen L, Marek J, Skrha J, Krsek M. 2008. Impaired microvascular reactivity and endothelial function in patients with Cushing's syndrome: influence of arterial hypertension. *Physiol Res*, 57 (1):13-22.
- Puddey IB, Zilkens RR, Croft KD, Beilin LJ. 2001. Alcohol and endothelial function: a brief review. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 28 (12):1020-1024.
- Rassow J. 2006. *Duale Reihe: Biochemie*. Stuttgart: Thieme.
- Rathlev NK, Ulrich AS, Delanty N, D'Onofrio G. 2006. Alcohol-related seizures. *The Journal of Emergency Medicine* 31 (2):157-163.
- Raum E, Gebhardt K, Buchner M, Schiltenswolf M, Brenner H. 2007. Long-term and short-term alcohol consumption and levels of C-reactive protein. *Int J Cardiol*, 121 (2):224-226.
- Ravikumar R, Deepa R, Shanthirani C, Mohan V. 2002. Comparison of carotid intima-media thickness, arterial stiffness, and brachial artery flow mediated dilatation in diabetic and nondiabetic subjects (The Chennai Urban Population Study [CUPS-9]). *Am J Cardiol*, 90 (7):702-707.
- Rezvani AH, Janowsky DS. 1990. Decreased alcohol consumption by verapamil in alcohol preferring rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 14 (4):623-631.
- Rezvani AH, Grady DR, Janowsky DS. 1991. Effect of calcium-channel blockers on alcohol consumption in alcohol-drinking monkeys. *Alcohol Alcohol*, 26 (2):161-167.
- Rezvani AH, Pucilowski O, Grady DR, Janowsky D, O'Brien RA. 1993. Reduction of spontaneous alcohol drinking and physical withdrawal by levemopamil, a novel Ca²⁺ channel antagonist, in rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 46 (2):365-371.

- Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. 1999. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ*, 319 (7224):1523-1528.
- Risher-Flowers D, Adinoff B, Ravitz B, Bone GH, Martin PR, Nutt D, Linnoila M. 1988. Circadian rhythms of cortisol during alcohol withdrawal. *Adv Alcohol Subst Abuse*, 7 (3-4):37-41.
- Roche DM, Edmunds S, Cable T, Didi M, Stratton G. 2008. Skin microvascular reactivity in children and adolescents with type 1 diabetes in relation to levels of physical activity and aerobic fitness. *Pediatr Exerc Sci*, 20 (4):426-438.
- Rodrigo C, Fernando T, Samarakoon L, Dandeniya C, Wattegama M, Wanniarachchi N, Jayananda G, Rajapakse S. 2013. Acute coronary events during alcohol withdrawal. *Addiction*, 108 (1):222-223.
- Rommelspacher H. 1990. Aminosäuren als aktivierende Neurotransmitter. *Nervenarzt*, 61 (1):61-63.
- Rommelspacher H, Schmidt LG, Helmchen H. 1991. Pathobiochemie und Pharmakotherapie des Alkoholentzugssyndroms. *Nervenarzt*, 62 (11):649-657.
- Ross R, Glomset J, Harker L. 1977. Response to injury and atherogenesis. *Am J Pathol*, 86 (3):675-684.
- Rossi M, Carpi A, Di Maria C, Galetta F, Santoro G. 2006. Spectral analysis of laser Doppler skin blood flow oscillations in human essential arterial hypertension. *Microvasc Res*, 72 (1-2):34-41.
- Rossi M, Bertuglia S, Varanini M, Giusti A, Santoro G, Carpi A. 2005. Generalised wavelet analysis of cutaneous flowmotion during post-occlusive reactive hyperaemia in patients with peripheral arterial obstructive disease. *Biomed Pharmacother*, 59 (5):233-239.
- Rossi M, Cupisti A, Di Maria C, Galetta F, Barsotti G, Santoro G. 2008. Blunted post-ischemic increase of the endothelial skin blood flowmotion component as early sign of endothelial dysfunction in chronic kidney disease patients. *Microvasc Res*, 75 (3):315-322.
- Rossi M, Nannipieri M, Anselmino M, Pesce M, Muscelli E, Santoro G, Ferrannini E. 2011. Skin vasodilator function and vasomotion in patients with morbid obesity: effects of gastric bypass surgery. *Obes Surg*, 21 (1):87-94.
- Rossi M, Ricordi L, Mevio E, Fornasari G, Orlandi C, Fratino P, Finardi G, Bernardi L. 1990. Autonomic nervous system and microcirculation in diabetes. *J Auton Nerv Syst*, 30 Suppl:S133-135.
- Rudolph TK, Ruempler K, Schwedhelm E, Tan-Andresen J, Riederer U, Boger RH, Maas R. 2007. Acute effects of various fast-food meals on vascular function and cardiovascular disease risk markers: the Hamburg Burger Trial. *Am J Clin Nutr*, 86 (2):334-340.
- Salerud EG, Tenland T, Nilsson GE, Oberg PA. 1983. Rhythmical variations in human skin blood flow. *Int J Microcirc Clin Exp*, 2 (2):91-102.
- Salter KJ, Turner JL, Albarwani S, Clapp LH, Kozlowski RZ. 1995. Ca(2+)-activated Cl- and K+ channels and their modulation by endothelin-1 in rat pulmonary arterial smooth muscle cells. *Exp Physiol*, 80 (5):815-824.
- Sandri M, Mangner N, Adams V, Schuler G, Gielen S. 2009. Das vaskuläre Endothel als Zielorgan körperlicher Aktivität. *Journal für Kardiologie*, 16 (7-8):280-283.

- Sanna E, Serra M, Cossu A, Colombo G, Follesa P, Cuccheddu T, Concas A, Biggio G. 1993. Chronic ethanol intoxication induces differential effects on GABAA and NMDA receptor function in the rat brain. *Alcohol Clin Exp Res*, 17 (1):115-123.
- Saunders JB, Beevers DG, Paton A. 1981. Alcohol-induced hypertension. *Lancet*, 2 (8248):653-656.
- Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. 2000. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation*, 101 (16):1899-1906.
- Scheffler A, Rieger H. 1992. Spontaneous oscillations of laser Doppler skin blood flux in peripheral arterial occlusive disease. *Int J Microcirc Clin Exp*, 11 (3):249-261.
- Schmidt-Lucke C, Borgstrom P, Schmidt-Lucke JA. 2002. Low frequency flowmotion/(vasomotion) during patho-physiological conditions. *Life Sci*, 71 (23):2713-2728.
- Schmidt JA. 1996. A comprehensive review of vasomotion, including the foundation for this group's view that vasomotion is primarily associated with ischemia. *Periodic hemodynamics in health and disease*. Heidelberg, Berlin: Springer.
- Schmidt JA, Borgstrom P, Firestone GP, von Wichert P, Intaglietta M, Fronck A. 1993. Periodic hemodynamics (flow motion) in peripheral arterial occlusive disease. *J Vasc Surg*, 18 (2):207-215.
- Schmidt RF. 1971. Presynaptic inhibition in the vertebrate central nervous system. *Ergeb Physiol*, 63:20-101.
- Schmidt RF, Vogel ME, Zimmermann M. 1967. Die Wirkung von Diazepam auf die präsynaptische Hemmung und andere Rückenmarksreflexe. *Naunyn Schmiedebergs Arch Exp Pathol Pharmacol*, 258 (1):69-82.
- Schroder F, Herzig S. 1999. Effects of beta2-adrenergic stimulation on single-channel gating of rat cardiac L-type Ca²⁺ channels. *Am J Physiol*, 276 (3 Pt 2):H834-843.
- Schuckit MA, Tipp JE, Reich T, Hesselbrock VM, Bucholz KK. 1995. The histories of withdrawal convulsions and delirium tremens in 1648 alcohol dependent subjects. *Addiction*, 90 (10):1335-1347.
- Schwarz K-P. 2012. Gefrierschutzmittel im Sliwowitz Frankfurt: FAZ vom 17.09.2012.
- Seeck A, Israel AK, Bar KJ, Voss A. 2011. Dynamic Microvascular Blood Flow Analysis During Post-Occlusive Reactive Hyperemia Test in Patients with Schizophrenia. *Ann Biomed Eng*.
- Sellers EM, Degani NC, Zilm DH, Macleod SM. 1976. Letter: Propranolol-decreased noradrenaline excretion and alcohol withdrawal. *Lancet*, 1 (7950):94-95.
- Selvage D. 2012. Roles of the locus coeruleus and adrenergic receptors in brain-mediated hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to intracerebroventricular alcohol. *Alcohol Clin Exp Res*, 36 (6):1084-1090.
- Seow LT, Mather LE, Roberts JG. 1981. An integrated study of pharmacokinetics and pharmacodynamics of chlormethiazole in healthy young volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*, 19 (4):263-269.
- Shah AM, Channon KM. 2004. Free radicals and redox signalling in cardiovascular disease. *Heart*, 90 (5):486-487.
- Sillanauke P, Koivula T, Jokela H, Pitkajarvi T, Seppa K. 2000. Alcohol consumption and its relation to lipid-based cardiovascular risk factors among middle-aged women: the role of HDL(3) cholesterol. *Atherosclerosis*, 152 (2):503-510.
- Slaaf DW, Tangelder GJ, Teirlinck HC, Reneman RS. 1987. Arteriolar vasomotion and arterial pressure reduction in rabbit tenuissimus muscle. *Microvasc Res*, 33 (1):71-80.

- Soardo G, Donnini D, Varutti R, Milocco C, Basan L, Esposito W, Casaccio D, Isola M, Soldano F, Sechi LA. 2006. Effects of alcohol withdrawal on blood pressure in hypertensive heavy drinkers. *J Hypertens*, 24 (8):1493-1498.
- Soardo G, Donnini D, Varutti R, Moretti M, Milocco C, Basan L, Esposito W, Casaccio D, Stel G, Catena C, Curcio F, Sechi LA. 2005. Alcohol-induced endothelial changes are associated with oxidative stress and are rapidly reversed after withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res*, 29 (10):1889-1898.
- Sorensen LT, Jorgensen S, Petersen LJ, Hemmingsen U, Bulow J, Loft S, Gottrup F. 2009. Acute effects of nicotine and smoking on blood flow, tissue oxygen, and aerobic metabolism of the skin and subcutis. *J Surg Res*, 152 (2):224-230.
- Soyka M, Küfner H. 2008. *Alkoholismus - Missbrauch und Abhängigkeit : Entstehung - Folgen - Therapie*
Stuttgart: Thieme.
- Soyka M, Lutz W, Kauert G, Schwarz A, Steinberg R. 1989. Epileptische Anfälle im Alkoholentzug. *Psycho*, 244-255.
- Stefanovska A, Krošelj P. 1997. Correlation Integral and Frequency Analysis of Cardiovascular Functions. *Open Systems & Information Dynamics*, 4 (4):457-478.
- Stefanovska A, Bracic M, Kvernmo HD. 1999. Wavelet analysis of oscillations in the peripheral blood circulation measured by laser Doppler technique. *IEEE Trans Biomed Eng*, 46 (10):1230-1239.
- Sullivan JT, Sykora K, Schneiderman J, Naranjo CA, Sellers EM. 1989. Assessment of alcohol withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar). *Br J Addict*, 84 (11):1353-1357.
- Täschner KL. 1991. Clonidin in der Behandlung des Entzugssyndroms. In: Verner L, Hartmann M, Seitz W, Hrsg. *Delir und Delirprophylaxe in der Intensivmedizin*. Steinkopff, 43-46.
- Toda N, Ayajiki K. 2010. Vascular actions of nitric oxide as affected by exposure to alcohol. *Alcohol Alcohol*, 45 (4):347-355.
- Tsai AG, Intaglietta M. 1993. Evidence of flowmotion induced changes in local tissue oxygenation. *Int J Microcirc Clin Exp*, 12 (1):75-88.
- Ueha T, Kuriyama K. 1991. Ethanol-induced alterations in the function of cerebral GABAA receptor complex: effect on GABA-dependent ³⁶Cl⁻ influx into cerebral membrane vesicles. *Alcohol Alcohol*, 26 (1):17-24.
- Ulrichsen J, Woldbye DP, Madsen TM, Clemmesen L, Haugbol S, Olsen CH, Laursen H, Bolwig TG, Hemmingsen R. 1998. Electrical amygdala kindling in alcohol-withdrawal kindled rats. *Alcohol Alcohol*, 33 (3):244-254.
- Vaishnav A, Lutsep HL. 2002. GABA agonist: clomethiazole. *Curr Med Res Opin*, 18 Suppl 2:s5-8.
- Vapaatalo H, Mervaala E. 2001. Clinically important factors influencing endothelial function. *Med Sci Monit*, 7 (5):1075-1085.
- Vasdev S, Gill V, Singal PK. 2006. Beneficial effect of low ethanol intake on the cardiovascular system: possible biochemical mechanisms. *Vasc Health Risk Manag*, 2 (3):263-276.
- Verma S, Anderson TJ. 2002. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation*, 105 (5):546-549.
- Victor M, Adams RD. 1953. The effect of alcohol on the nervous system. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis*, 32:526-573.
- Vuilleumier P, Decosterd D, Maillard M, Burnier M, Hayoz D. 2002. Postischemic forearm skin reactive hyperemia is related to cardiovascular risk factors in a healthy female population. *J Hypertens*, 20 (9):1753-1757.

- Wakabayashi I. 2012. Inverse association between triglycerides-to-HDL-cholesterol ratio and alcohol drinking in middle-aged Japanese men. *J Stud Alcohol Drugs*, 73 (6):998-1004.
- Waris G, Ahsan H. 2006. Reactive oxygen species: role in the development of cancer and various chronic conditions. *J Carcinog*, 5:14.
- Westermaier T, Jauss A, Eriskat J, Kunze E, Roosen K. 2009. Acute vasoconstriction: decrease and recovery of cerebral blood flow after various intensities of experimental subarachnoid hemorrhage in rats. *J Neurosurg*, 110 (5):996-1002.
- Wetterling T. 1994. Delirium - Stand der Forschung. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 62 (8):280-289.
- Wetterling T, Veltrup C. 1997. Diagnostik und Therapie von Alkoholproblemen. Berlin: Springer.
- Wetterling T, Kanitz RD, Veltrup C, Driessen M. 1994. Clinical predictors of alcohol withdrawal delirium. *Alcohol Clin Exp Res*, 18 (5):1100-1102.
- Wetterling T, Kanitz RD, Besters B, Fischer D, Zerfass B, John U, Spranger H, Driessen M. 1997. A new rating scale for the assessment of the alcohol-withdrawal syndrome (AWS scale). *Alcohol Alcohol*, 32 (6):753-760.
- Wilkin JK. 1986. Periodic cutaneous blood flow during postocclusive reactive hyperemia. *Am J Physiol*, 250 (5 Pt 2):H765-768.
- Wilkins BW, Pike TL, Martin EA, Curry TB, Ceridon ML, Joyner MJ. 2008. Exercise intensity-dependent contribution of beta-adrenergic receptor-mediated vasodilatation in hypoxic humans. *J Physiol*, 586 (4):1195-1205.
- Williamson PM, Tam SH, Kelly JJ, Whitworth JA. 2005a. Ganglion blockade does not prevent cortisol-induced hypertension in man. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 32 (4):294-296.
- Williamson PM, Kohlhausen JL, Mangos GJ, Whitworth JA, Kelly JJ. 2005b. Acute effects of hydrocortisone on plasma nitrate/nitrite activity and forearm vasodilator responsiveness in normal human subjects. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 32 (3):162-166.
- Wojnar M, Bizon Z, Wasilewski D. 1999. The role of somatic disorders and physical injury in the development and course of alcohol withdrawal delirium. *Alcohol Clin Exp Res*, 23 (2):209-213.
- Worner TM. 1994. Propranolol versus diazepam in the management of the alcohol withdrawal syndrome: double-blind controlled trial. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 20 (1):115-124.
- Wright T, Myrick H, Henderson S, Peters H, Malcolm R. 2006. Risk factors for delirium tremens: a retrospective chart review. *Am J Addict*, 15 (3):213-219.
- Wu D, Zhai Q, Shi X. 2006. Alcohol-induced oxidative stress and cell responses. *J Gastroenterol Hepatol*, 21 Suppl 3:S26-29.
- Xie H, Ray PE, Short BL. 2005. NF-kappaB activation plays a role in superoxide-mediated cerebral endothelial dysfunction after hypoxia/reoxygenation. *Stroke*, 36 (5):1047-1052.
- Zilkens RR, Rich L, Burke V, Beilin LJ, Watts GF, Puddey IB. 2003. Effects of alcohol intake on endothelial function in men: a randomized controlled trial. *J Hypertens*, 21 (1):97-103.

9. Anhang

9.1. Erhebungsmaterialien

Alkoholentzugssyndrom-Skala (AES-Skala/AWS-Skala)	
A. Vegetative Symptomatik	
1. Pulsfrequenz 0: <100 1: 101-110 2: 111-120 3: >120 4: Herzrhythmusstörung	
2. diastolischer Blutdruck 0: <95 1: 95-100 2: 100-105 3: >105	
3. Temperatur 0: <37,0 1: <37,5 2: <38,0 3: >38,0	
4. Atemfrequenz 0: <20 1: 20-24 2: >24	
5. Schwitzen 0: kein 1: leicht (feuchte Hände) 2: deutlich (Stirn/Gesicht) 3: massiv (profuses Schwitzen)	
6. Tremor 0: kein 1: leicht (Arm vorhalten + Finger spreizen) 2: deutlich (Fingerspreizen) 3: schwer (spontan)	
Teilscore Veg. Symptomatik V=	
B. Psychische Symptomatik	
1. Psychomotorische Unruhe 0: keine 1: Nesteln 2: Wälzen 3: will im Bett aufstehen 4: erregt	
2. Kontakt 0: kann kurzem Gespräch folgen 1: leicht ablenkbar (Geräusche) 2: schweift andauernd ab 3: geordnetes Gespräch unmöglich	
3. Orientierung (Zeit, Ort, Person) 0: voll orientiert 1: eine Qualität gestört (z. B. Zeit) 2: zwei gestört 3: alle gestört	
4. Halluzinationen 0: keine 1: suggestibel (liest von leerem Blatt) 2: eine Qualität (z. B. optisch) 3: zwei Qualitäten 4: alle Qualitäten 5: szenische Halluzinationen („Film“, mehrere Halluzinationen hintereinander mit Handlungsaufbau)	
5. Angst 0: keine 1: leicht (auf Befragen) 2: stark (spontan angegeben)	
Teilscore psychische Störungen P=	
Gesamtscore S=V+P	

Banger-Score

		A-Score										B – Score (Leitwert ist der jeweilig höchste Wert systolisch oder diastolisch)															
		Herzfrequenz /min										RR (mm HG)															
												< 30 Jahre				30 – 50 Jahre				> 50 Jahre							
Patientenetikett einkleben	00 – 80	0 Punkte										120 / 80				130 / 85				140 / 90						0 Punkte	
	81 – 100	1 Punkt										130 / 85				140 / 90				150 / 95						1 Punkt	
	101 – 120	2 Punkte										140 / 90				150 / 95				160 / 100						2 Punkte	
	121 – 140	3 Punkte										150 / 100				160 / 105				170 / 110						3 Punkte	
												160 / 110				170 / 115				180 / 120						4 Punkte	
												170 / 115				180 / 120				190 / 125						5 Punkte	
												180 / 120				190 / 125				200 / 130						6 Punkte	
Uhrzeit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	Puls		
																									200		
Blutdruck																									180		
200																									160		
180																									140		
160																									120		
140																									100		
120																									80		
100																									60		
80																									40		
60																									20		
40																									0		
20																											
0																											
Score A																											
Score B																											
Score C																											
Summenscore																											
AAK in Promille																											
ärztliche Anordnung																											
Distraneurin																											

Eine Behandlung mit Distraneurin erfolgt erst nach ärztlicher Anordnung! (mit Pfeil markieren) Summenscore

0 – 3 keine Kapseln / Mixtur

4 – 6 1 Kapsel

6 – 8 2 Kapseln/ Kontrollmessung und etwaige neue Medikation in 30 Min.

C – Score

Patientenetikett einkleben

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Agitiertheit																								
Keine																								
mäßig (im Wesentlichen innere Unruhe)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
deutlich (objektivierbare Unruhe)	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
ausgeprägte (völlige Unfähigkeit zur Ruhe)	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Tremor																								
Kein																								
mäßig (Fingertremor beim Ausstrecken)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
deutlich (Handtremor beim Ausstrecken)	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
ausgeprägt (Hand / Rumpftremor auch in Ruhe)	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Schweißneigung																								
Keine																								
mäßig (nur fühlbar an Hand oder Stirn)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
deutlich (an Hand oder Stirn sichtbar)	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
ausgeprägt (am ganzen Körper sichtbar)	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Angst																								
Keine																								
mäßig (nur auf Befragen eruierbar)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
deutlich (im Ausdrucksverhalten erkennbar)	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
ausgeprägt (bis zur Panik gesteigert)	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3

Lübecker Alkoholentzugs-Risiko-Skala (LARS)		
Anamnese		
1. Anzahl der stationären Entgiftungsbehandlungen (mit medikamentöser Behandlung) in der Vorgeschichte	(Anzahl)	
2. Anzahl der ambulanten Entgiftungsbehandlungen (mit medikamentöser Behandlung) in der Vorgeschichte	(Anzahl)	
3. Entzugsdelir(e) in der Vorgeschichte	(Anzahl)	
4. Krampfanfälle im Entzug in der Vorgeschichte	(Anzahl)	
5. gleichzeitiger Medikamentenmissbrauch - Benzodiazepine - Clomethiazol (Distraneurin®) - Drogenmissbrauch	Ja=1; Nein=0	
6. regelmäßiger Alkoholkonsum in letzten 4 Wochen	Ja=1; Nein=0	
7. Spiegeltrinker, v. a. in letzten 4 Wochen	Ja=1; Nein=0	
8. häufige Schlafstörungen in der letzten Woche	Ja=1; Nein=0	
9. häufige Alpträume in der letzten Woche	Ja=1; Nein=0	
10. unregelmäßige Ernährung in der letzten Woche (vorwiegend alkoholisches Getränk, kaum feste Nahrung)	Ja=1; Nein=0	
11. mehrfaches Erbrechen in der letzten Woche	Ja=1; Nein=0	
Untersuchungsbefunde		
Alkoholspiegel (bei Aufnahme)		
12. trotz Alkoholkonsum (bei > 1 Promille) - Zittern - erhöhte Schweißneigung - Pulsfrequenz > 100/min	(Anzahl) Ja=1; Nein=0 Ja=1; Nein=0 Ja=1; Nein=0	
13. - Krampfanfall (unmittelbar vor Aufnahme bzw. bei Untersuchung) - Polyneuropathie - Ataxie	(Anzahl) Ja=1; Nein=0 Ja=1; Nein=0	
14. Elektrolytstörungen: - Natrium (< 136 mmol/l) - Kalium (< 3,6 mmol/l) - Calcium (< 2,2 mmol/l) - Chlorid (< 96 mmol/l)	Ja=1; Nein=0 Ja=1; Nein=0 Ja=1; Nein=0 Ja=1; Nein=0	
Summe		

Schwere körperliche Begleiterkrankungen, v. a. pulmonale oder kardiale Erkrankungen sind mit 5 Punkten zu bewerten!

Münchener Alkoholismus-Test (MALT)

Vom Arzt zu beurteilen (F):	
1. Lebererkrankung: min. 1 klinisches Symptom (z. B. vermehrte Konsistenz, Vergrößerung, Druckdolenz) und min. 1 pathologischer Laborwert (z. B. GOT, GPT, γ -GT) sind notwendig	
2. Polyneuropathie (wenn keine anderen Ursachen bekannt sind, z. B. Diabetes mellitus oder eindeutige chronische Vergiftungen) (Pallhypästhesie, strumpfförmige Hypästhesie, ASR nicht auslösbar bei auslösbarem PSR...)	
3. Delirium tremens (jetzt oder in der Vorgeschichte)	
4. Alkoholkonsum von mehr als 150ml (Frauen 120ml) reinem Alkohol/d min. über einige Monate	
5. Alkoholkonsum von mehr als 300ml (Frauen 240ml) reinem Alkohol ein- oder mehrmals im Monat	
6. Foetor alcoholicus (zur Zeit der ärztlichen Untersuchung)	
7. Familienangehörige oder engere Bezugspersonen haben schon einmal Rat gesucht wegen Alkoholproblemen des Patienten (z. B. beim Arzt, dem Sozialdienst oder anderen entsprechenden Einrichtungen)	

Vom Patienten selbst zu beurteilen (S):	
1. In der letzten Zeit leide ich häufiger an Zittern der Hände.	
2. Ich hatte zeitweilig, besonders morgens, ein Würgegefühl oder Brechreiz.	
3. Ich habe schon einmal versucht, Zittern oder morgendlichen Brechreiz mit Alkohol zu kurieren.	
4. Zur Zeit fühle ich mich verbittert wegen meiner Probleme und Schwierigkeiten.	
5. Es kommt nicht selten vor, dass ich vor dem Mittagessen bzw. zweiten Frühstück Alkohol trinke.	
6. Nach den ersten Gläsern Alkohol habe ich ein unwiderstehliches Verlangen, weiter zu trinken.	
7. Ich denke häufig an Alkohol.	
8. Ich habe auch manchmal dann Alkohol getrunken, wenn es vom Arzt verboten wurde.	
9. In Zeiten erhöhten Alkoholkonsums habe ich weniger gegessen.	
10. An der Arbeitsstelle hat man mir schon einmal Vorhaltungen wegen meines Alkoholtrinkens gemacht.	
11. Ich trinke Alkohol lieber, wenn ich allein bin.	
12. Seitdem ich mehr Alkohol trinke, bin ich weniger tüchtig.	
13. Ich habe nach dem Trinken von Alkohol schon öfters Gewissensbisse (Schuldgefühle) gehabt.	
14. Ich habe ein Trinksystem versucht (z. B. nicht vor bestimmten Zeiten zu trinken).	
15. Ich glaube, ich sollte mein Trinken einschränken.	
16. Ohne Alkohol hätte ich nicht so viele Probleme.	
17. Wenn ich aufgeregt bin, trinke ich Alkohol, um mich zu beruhigen.	
18. Ich glaube, der Alkohol zerstört mein Leben.	
19. Einmal möchte ich aufhören mit dem Trinken, dann wieder nicht.	
20. Andere Leute können es nicht verstehen, warum ich trinke.	
21. Wenn ich nicht trinken würde, käme ich mit meinem Partner besser zurecht.	
22. Ich habe schon versucht, zeitweilig ohne Alkohol zu leben.	
23. Wenn ich nicht trinken würde, wäre ich mit mir zufrieden.	
24. Man hat mich schon wiederholt auf meine „Alkoholfahne“ angesprochen.	

Zutreffende Punkte unter (F) x 4, unter (S) x 1 = Summenwert

6-10 Punkte: Verdacht auf Alkoholismus; >11 Punkte: Alkoholismus

9.2. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Markus Weißenfels
Geboren am: 07.07.1986 in Karl-Marx-Stadt
Familienstand: ledig, 2 Kinder (Emma Weißenfels, geb. am 31.03.2013 in Chemnitz;
Klara Weißenfels, geb. am 30.11.2014 in Chemnitz)
Wohnhaft in: 09439 Amtsberg, Am Südhang 13

Schulausbildung

07/1993 - 06/2005 Gymnasium Einsiedel, Chemnitz
Abschluss: Abitur mit der Gesamtnote sehr gut (1,5)

Grundwehrdienst

10/2005 - 12/2005 Allgemeine Grundausbildung und Sanitätslehrgang beim
7./Gebirgssanitätsregiment 42 in Kempten/Allgäu
01/2006 - 06/2006 Dienst im Sanitätszentrum Dresden an der Offiziersschule des Heeres

Studium

10/2006 - 09/2008 Vorklinisches Studium an der FSU Jena
Abschluss: 1. Staatsexamen Medizin mit der Gesamtnote gut (2,0)
10/2008 - 07/2011 Klinisches Studium an der FSU Jena
11/2012 Abschluss: 2. Staatsexamen Medizin mit der Gesamtnote gut (2,3)

Praktische Erfahrung

Famulaturen

03/2009 Klinik für Orthopädie/Unfallchirurgie, Küchwaldkrankenhaus Chemnitz
08/2009 Klinik für Innere Medizin, AMEOS Diakonieklinikum Ueckermünde
09/2009 Orthopädische Praxis Dipl.-Med. Zimmermann, Thalheim/Erzgebirge
03/2010 Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Jena

Praktisches Jahr

08/2011 - 12/2011 Neurologie im Klinikum Altenburger Land
12/2011 - 04/2012 Innere Medizin im HELIOS Klinikum Aue
04/2012 - 08/2012 Chirurgie im Klinikum Chemnitz gGmbH

Ärztliche Tätigkeit

seit 04/2013 AiW in der Klinik für Neurologie im Klinikum Altenburger Land

Publikation

Jochum T, Weissenfels M, Seeck A, Schulz S, Boettger MK, Voss A, Bär KJ. 2011. Endothelial dysfunction during acute alcohol withdrawal syndrome. Drug Alcohol Depend, 119 (1-2):113-122.

9.3. Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist, ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind und mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

Prof. Dr. Karl-Jürgen Bär und Dr. med. Thomas Jochum,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Amtsberg, den 09.02.2015

Unterschrift des Verfassers

9.4. Danksagung

Nach nun endlich vollendeter Arbeit an der Dissertation gilt zuvorderst mein Dank dem geistigen Vater dieser Studie und gleichzeitigem Leiter der Arbeitsgruppe PAIR, Herrn Prof. Dr. Karl-Jürgen Bär, der in der Zeit der Datenerhebung, statistischen Berechnung und Erstellung der Publikation maßgeblichen Anteil zur erfolgreichen Durchführung der vorliegenden Arbeit besitzt. Ebenso möchte ich mich bei meinem Betreuer, Herrn CA Dr. Thomas Jochum bedanken, der mir in der klinischen Praxis und bei der Erstellung der Schrift mit Rat und Tat zur Seite stand.

Außerdem gilt selbstverständlich meinen Eltern großer Dank, die mir das Medizinstudium überhaupt erst ermöglichten. Weiterhin möchte ich die Geduld, die Nachsicht und die medizinisch unvoreingenommene Korrektur durch meine Lebensgefährtin hervorheben, die genauso wie die Elternzeit für meine Tochter, die Fertigstellung dieser Arbeit voranbrachten.